

KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN BEI HYPERTHYREOSE

Intravenöse und orale Glukosetoleranz mit
radioimmunologischer Insulin - Bestimmung
vor und unter thyreostatischer Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
BENNO WÖRDEHOFF
aus Attendorf

Mainz 1971

KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN BEI HYPERTHYREOSE

Intravenöse und orale Glukosetoleranz mit
radioimmunologischer Insulin - Bestimmung
vor und unter thyreostatischer Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
BENNO WÖRDEHOFF
aus Attendorn

Mainz 1971

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Mainz

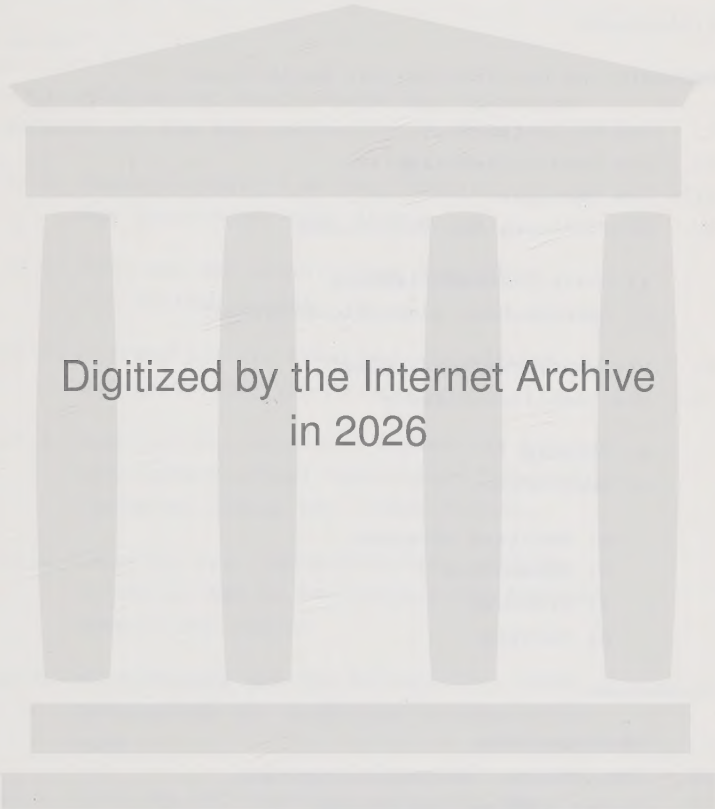
Referent: Prof. Dr. Claus Overzier

Korreferent: Prof. Dr. Paul Schölmerich



Aus der Abteilung für Klinische Endokrinologie (Abteilungs-
vorsteher: Prof. Dr. C. Overzier) der II. Medizinischen Klinik
und Poliklinik der Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich

Herstellung: R. Schwarzbald, 5305 Witterschlick b. Bonn



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0119

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
A. Geschichtliche Daten zur Schilddrüsenforschung	7
B. Über Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Hyperthyreose	8
C. Zielsetzung	10
D. Methodik und Durchführung der Belastungen	11
I. Das Patientengut	11
II. Die Vergleichskollektive	12
III. Die Therapie	12
IV. Durchführung der Belastungen	13
a) Orale Glukosebelastung	13
b) Intravenöser Glukosetoleranztest	14
V. Die Blutzuckerbestimmung	15
VI. Die Insulinbestimmung	15
a) Prinzip	15
b) Ausführung	16
α) Benutzte Lösungen	16
β) Inkubation	17
γ) Trennung	17
δ) Messung	18
E. Ergebnisse	19
I. Nüchternwerte	19
II. Intravenöser Glukosetoleranztest	19
III. Oraler Glukosetoleranztest	22
IV. Statistische Auswertung	24
a) Vergleich Normalpersonen - Patienten mit Hyperthyreose (unbehandelt)	24

- b) Untersuchung des Therapieeinflusses
auf den Glukosetoleranztest nach
2 - 3wöchiger Behandlung 25
- c) Untersuchung des Therapieeinflusses
auf den Glukosetoleranztest nach über
4wöchiger Behandlung 25

F. Diskussion 27

- I. Möglichkeiten der Einflußnahme der Thyroidea-
hormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel 27
- ad 1. Direkter Angriff an den β -Zellen
der Langerhans'schen Inseln 28
- ad 2. Änderung der intestinalen Absorption
von Kohlenhydraten 29
- ad 3. Wirkung auf die Leber mit veränderter
Bereitstellung von Glukose 30
- ad 4. Änderung der Aktivität anderer am Kohlen-
hydratstoffwechsel beteiligter innersekre-
torischer Drüsen bzw. deren Hormone 32
- ad 5. Änderung von Enzymaktivitäten und/oder
Induktion der am Kohlenhydratstoffwechsel
beteiligten Enzyme 34
- ad 6. Einflußnahme auf die Atmungskette durch
Entkopplung der oxydativen Phosphorylie-
rung 36
- ad 7. Änderung der Insulinsensibilität des
peripheren Gewebes mit veränderter
Glukoseutilisation 37

	<u>Seite</u>
II. Therapieeinfluß auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Hyperthyreose	39
III. Zur Frage der Behandlungsbedürftigkeit der Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Hyperthyreose	41
G. Einordnung und Beurteilung der Ergebnisse	43
H. Tabellen	49
I. Literatur	65

A. Geschichtliche Daten zur Schilddrüsenforschung

Empirisches Wissen über Erkrankungen der Schilddrüse wird uns seit Beginn unserer Zeitrechnung überliefert (Kropfbeschreibungen durch VITRUVIUS um 16 v. Chr. und PLINIUS um 50 n. Chr.). Anatomische Studien folgen diesen Mitteilungen (GALENUS um 150 n. Chr.; ROGER von PALERMO, 1170; COLOMBO, 1559; HEISTER, 1721).

Große Fortschritte in dem Bemühen, Physiologie und Pathophysiologie der Schilddrüse zu erkennen, wurden aber erst durch die Darstellung des Thyroxin (KENDALL, 1915) und dessen Synthese (HARINGTON et al., 1927) ermöglicht. Die Einführung des Radiojod in Funktionsdiagnostik (HERTZ et al., 1938) und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen (HERTZ et al., 1942; HAMILTON et al., 1942) brachte weitere Erkenntnisse und schuf die Voraussetzung für die Entwicklung antithyroidaler Substanzen (ASTWOOD et al., 1943).

Nicht zuletzt wahrscheinlich wegen der Vielgestaltigkeit der Symptome der Hyperthyreose dauerte es gegenüber anderen pathologischen Zuständen der Schilddrüse relativ lange, ehe dieses Krankheitsbild als Einheit erfaßt wurde. Zwar berichtet bereits 1722 SAINT YVES über drei Fälle von Exophthalmus, Herzerkrankung und kleiner Struma und beschreibt FLAJANI 1802 zwei Fälle von Hyperthyreose, jedoch werden die Symptome noch nicht als Einheit erkannt. Erst PARRY (1825) deckt die Beziehung zwischen Tachycardie und Herzerweiterung einerseits und der Vergrößerung der Schilddrüse andererseits auf. 1835 folgt der Bericht von GRAVES über drei Fälle von Hyperthyreose mit Tachycardie, Exophthalmus und allgemeiner Körperschwäche und schließlich 1840 die klassische Beschreibung durch v. BASEDOW mit der sogenannten Merseburger Trias: Exophthalmus, Struma, Tachycardie und dem Hinweis auf Hyperhidrosis und Abmagerung.

Friedrich MÜLLER wies 1893 in Bilanzversuchen erstmals eine Erhöhung des Gesamtstoffwechsels bei Hyperthyreose nach und lieferte damit einen Hinweis auf einen gesteigerten Energieumsatz. Seine Erkenntnisse konnte MAGNUS-LEVY 1895 im direkten Respirationsversuch bestätigen.

B. Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Hyperthyreose

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei der Hyperthyreose sind etwa seit der Jahrhundertwende bekannt. Den angeführten Nachweis der Erhöhung des Gesamtstoffwechsels (MÜLLER, 1893) kann man als Beginn der Forschungen auf diesem Gebiet betrachten. Wegen der überragenden Bedeutung anderer Hormone für den Zuckerhaushalt - vornehmlich des Insulins - und der daraus resultierenden methodischen Schwierigkeiten der Abgrenzung des speziellen Einflusses der Schilddrüsenfunktion auf den Kohlenhydratstoffwechsel sind die bisher mitgeteilten Befunde außerordentlich widersprüchlich. Die Möglichkeit der exakten Bestimmung des Serum-Insulins mit radioimmunologischen Methoden (YALOW und BERSON, 1960) eröffnete hier neue Möglichkeiten, die Art der Einflußnahme der Schilddrüsenhormone auf den Kohlenhydratmetabolismus zu erkennen.

Den ersten Hinweis auf Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel lieferten Beobachtungen über Änderungen der Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen. Hier herrscht noch die größte Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern, die im allgemeinen über erhöhte Konzentrationen gegenüber Normalpersonen berichten (SOFFER, 1956; ELRICK, 1961; LAMBERG, 1965; JACKSON, 1968; HOLDSWORTH, 1968; DIETERLE, 1969). Eine genauere Bestimmung einer gestörten Stoffwechsellage ist aber erst durch Funktionsproben möglich, wobei die Glukosetoleranz bei Hyperthyreose einmal als normal (MACHO, 1958), das andere Mal als erhöht (MIRSKY et al., 1936), von den meisten Autoren aber als erniedrigt bezeichnet wird (ALTHAUSEN et al., 1938; ALTHAUSEN, 1940; KELLEN, 1956; HALES et al., 1964; WOEBER et al., 1966; HOLDSWORTH, 1968; DIETERLE, 1969). Das gleiche uneinheitliche Bild bietet sich bezüglich der Insulinkonzentration bzw. -sekretion im Nüchternzustand bzw. unter der Belastung. Während wieder durchweg über erhöhte Nüchtern-Serum-Insulinwerte berichtet wird (HOCH, 1962; DOAR et al., 1969; DIETERLE et al., 1969), reichen die Mitteilungen von verminderter bzw. relativ verminderter (WOEBER et al., 1966; HOLDSWORTH, 1968; DAWEKE et al., 1965) über normale (HALES et al., 1964; KLINK et al., 1964) bis zu erhöhter Insulinsekretion unter Glukosebelastung (DOAR et al., 1969; DIETERLE et al., 1969).

Das Verhalten dieser Stoffwechselstörungen unter der Therapie wurde bisher kaum untersucht. JOHN (1940) berichtet, daß nach Rückkehr zum euthyreoten Zustand 30 % der Patienten die abnorme Glukosetoleranzkurve beibehalten; dagegen findet KELLEN (1956) keine Besserung der Glukosetoleranz nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose. Wieder andere Untersucher stellen zwar einen gleichbleibenden Verlauf der oralen Blutzuckerbelastungskurve, gleichzeitig jedoch ein Absinken der Insulinsekretion unter der Therapie fest (HOLDSWORTH et al., 1968).

C. Zielsetzung

Bei der Widersprüchlichkeit der bisherigen Forschungsergebnisse bemüht sich die vorliegende Arbeit anhand eigener Untersuchungen um ein klareres Bild der Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Hyperthyreose. Durch die Anwendung sowohl des oralen wie auch des intravenösen Glukosetoleranztestes mit gleichzeitiger Bestimmung des Serum-Insulins unter diesen Belastungen soll versucht werden, die von mehreren Autoren angeführten intestinalen Faktoren der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Thyroideahormone (ALTHAUSEN et al., 1938 und 1940; NISHIKAWARA, 1961; HOLDSWORTH, 1968) von anderen Möglichkeiten der Einflußnahme abzugrenzen.

Da Mitteilungen über Änderungen der Kohlenhydratstoffwechselstörungen im Verlauf einer Therapie bisher selten sind (JOHN, 1940; HOLDSWORTH, 1968), soll durch Wiederholung der Belastungsproben nach Therapiebeginn ein eventueller Einfluß nachgewiesen werden und versucht werden, eine Antwort auf die Frage der Behandlungsbedürftigkeit dieser Störungen bei Hyperthyreose zu finden.

D. Methodik und Durchführung der Belastungen

I. Das Patientengut

Wir untersuchten insgesamt zehn Patienten, acht Frauen und zwei Männer, die sich wegen einer Hyperthyreose in stationärer Behandlung befanden. Das Durchschnittsalter lag bei 45,5 Jahren (21 - 70 Jahre).

Bei der Erstellung der klinischen Diagnose wurde ein Punktsystem benutzt, das den Unterschied zwischen der Häufigkeit der bei Hyperthyreose auftretenden Beschwerden und Befunde und deren diagnostischer Wertigkeit durch entsprechende Punktbewertung ausdrückt. Dieses System, wie es auch von SCHWARZ und SCRIBA (1969) verwendet wird, basiert auf einem Vorschlag von CROOKS et al. (1959). Ähnliche Punktsysteme finden sich bei BÖRNER et al. (1968) und LAUBINGER (1967). Den Befund einer Struma führen wir in diesem System nicht, da wegen regionaler Unterschiede dessen Wertigkeit nur schlecht zu erfassen ist. Bei Addition der entsprechend den geklagten Beschwerden und der erhobenen Befunde erhaltenen Punkte ergibt sich ein Index, der bei einer Größe von über 20 (Grenzwert: 18 - 20 Punkte) die Diagnose einer Hyperthyreose zuläßt.

In diesem System resultierte für unsere Patienten ein durchschnittlicher Gesamtindex von 42,6 Punkten (30 - 50 Punkte (2. Tab. I)). Zusätzlich gesichert wurde die Diagnose in allen Fällen durch den Radiojodtest¹⁾, bei dem sich eine beschleunigte und erhöhte Jodaufnahme des PBJ¹²⁷, das im Durchschnitt 11,7 % (9,2 - 19,3 %) betrug und damit deutlich oberhalb der Norm lag.

Bei vier Patienten wurde die Diagnose zum erstenmal gestellt (DX, BU, CR, GN); in fünf Fällen handelte es sich um ein Rezidiv einer früher schon einmal durchgemachten Hyperthyreose (CT 1960, FG 1964, GB 1964, GX 1961, HS 1964). Bei der Patientin BN handelt es sich um

1) Der Radiojodtest und die Bestimmung des PBJ¹²⁷ wurden von dem Institut für Klinische Strahlenkunde der Universität Mainz, Direktor: Prof. Dr.med. L. Diethelm, ausgeführt.

eine Rezidivstruma nach Strumektomie, die 1947 durchgeführt worden war. Die Beschwerden sämtlicher Patienten, die jetzt zur Behandlung Anlaß gaben, bestanden durchschnittlich seit einem halben Jahr (1,5 - 24 Monate).

Familiär gehäuftes Auftreten der Hyperthyreose fand sich bei zwei Patientinnen: HS; hier war bei der Mutter und der Großmutter diese Krankheit bekannt; und GX, deren Mutter eine Hyperthyreose hatte. Familienanamnestisch war nur bei dem Patienten FG eine diabetische Vorbelastung mütterlicherseits zu erheben.

II. Die Vergleichskollektive

Die Vergleichskollektive für die orale und die intravenöse Glukosebelastung rekrutierten sich entweder aus freiwilligen gesunden Probanden oder rekonvaleszenten stationären Patienten, die frei von schweren Allgemeinerkrankungen oder den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussenden Leiden waren. Anamnestisch fand sich bei keinem der Probanden eine diabetische Vorbelastung. Die Normalkollektive wurden an die weitgestreute Altersverteilung des Patientengutes angepaßt.

Für das Kollektiv des oralen Glukosetoleranztestes (n=7) ergibt sich ein Durchschnittsalter von 41,6 Jahren (26 - 57 Jahre) und ein Verhältnis von weiblich zu männlich wie 5 : 2; beim Kollektiv des intravenösen Glukosetoleranztestes (n=9) lauten diese Zahlen 38,1 Jahre (22 - 68 Jahre) und 6 : 3.

III. Die Therapie

Bei allen Patienten wurde eine thyreostatische Therapie mit Perchlorat, das die Konzentrierung von Jodid aus dem Blut durch die Schilddrüse unterbindet, und Trijodthyronin zur Suppression der Hypophyse durchgeführt (KLEIN, 1960; KRÜSKEMPER, 1960; HORSTER et al., 1965; SCHWARZ und SCRIBA, 1969).

Wir verabreichten Irenat^R (=Natriumperchlorat; Troponwerke) in einer durch die Schwere des Krankheitsbildes bestimmten initialen Dosierung von dreimal täglich 20 - 30 Tropfen entsprechend 1200 - 1800 mg Perchlorat täglich; dazu gaben wir täglich zweimal 20 γ Thybon^R (= L-3,5,3'-Trijodthyronin - hydrochlorit; Farbwerke Hoechst). Zur Sedierung wurde Prominal^R (= N-Methylaethylphenylbarbitursäure; Bayer - Leverkusen) 0,2 - 0,4 g täglich verordnet. Um eventuelle Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel auszuschließen, wurde eine weitergehende Medikation vermieden. Der Therapieerfolg wurde an den subjektiven Angaben, dem klinischen Erscheinungsbild, der Pulsfrequenz, dem Serum - Cholesterin und der Achillessehnenreflexzeit gemessen und war in allen Fällen als gut zu bezeichnen.

IV. Durchführung der Belastungen

Vor Therapiebeginn, 2 - 3 Wochen und 4 Wochen danach wurden morgens am nüchternen Patienten unter angenäherten Grundumsatzbedingungen mit einem Tag Intervall jeweils eine orale und eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt. Kapillarblut für die Blutzuckerbestimmung entnahmen wir aus dem Ohrläppchen. Zur Entnahme der Blutproben für die Insulinbestimmung wurde die Cubitalvene punktiert. Die Kanüle blieb während der Dauer des Testes liegen und wurde zwischen den einzelnen Entnahmen mit infundierter physiologischer Kochsalzlösung freigehalten. 10 ccm Blut wurden jeweils in eine innen mit Heparin benetzte Kunststoffspritze aufgezogen und bis zur Beendigung des Testes im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Abschluß der Belastung zentrifugierten wir die Blutproben in einer Kühlzentrifuge bei 2200 Umdrehungen pro Minute. Der Überstand wurde abpipettiert und bis zur Weiterverarbeitung bei - 24°C eingefroren.

a) Orale Glukosebelastung:

Beim oralen Glukosetoleranztest verabreichten wir einheitlich 100 g Glukose in geschmackskorrigierter Zubereitung (Gluko-50-Probetrunk; Boehringer - Mannheim). Die gesamte Menge wurde in fünf Minuten getrunken. Blutproben für Blutzucker- und Insulinbestimmung wurden als

Nüchternwert und 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Beginn des Testes entnommen.

b) Intravenöser Glukosetoleranztest:¹

Beim intravenösen Glukosetoleranztest injizierten wir nach Abnahme der Nüchternblutprobe 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht in 40 %iger Lösung innerhalb 1 - 1 1/2 Minuten (SCRIBA et al., 1966). Die Zeit wurde von Beginn der Einspritzung an gestoppt. Blutproben wurden nach 5, 15, 25, 35 und 65 Minuten entnommen.

Zur Auswertung des intravenösen Glukosetoleranztestes wurde der Glukoseassimilationsquotient (k - Wert) bestimmt (BARTELHEIMER, 1967). Die Elimination der Glukose aus dem Blut gehorcht in etwa der Gleichung:

$$BZ_{(t)} = BZ_{(0)} \times e^{-kt} \quad (1)$$

(BZ_(t) = Blutzucker zur Zeit t, BZ₍₀₎ = Blutzucker zum Zeitpunkt 0)

Für:

$$BZ_{(T)} = 1/2 BZ_{(0)} \quad (2)$$

läßt sich die Halbwertszeit (T) graphisch ermitteln, indem die Blutzuckerwerte auf semilogarithmischem Papier (Ordinate) gegen die korrigierten Zeiten (Abszisse) aufgetragen werden. Als Ausgangswert (BZ₍₀₎) wählten wir den 15-Minuten-Wert, da erst von diesem Zeitpunkt an ein Verhalten der Blutzuckerkonzentration entsprechend der Gleichung (1) zu erwarten ist; vor diesem Zeitpunkt werden die Konzentrationen durch Verteilungseffekte mit beeinflußt. Durch Einsetzen von (2) in (1) ergibt sich

$$\begin{aligned} 1/2 BZ_{(0)} &= BZ_{(0)} \times e^{-kT} \\ -kT &= \ln 1/2 \\ k &= \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T} \end{aligned}$$

Dieser Wert wird mit 100 multipliziert und gibt dann den Prozentsatz des Blutzuckerabfalls pro Minute an.

V. Die Blutzuckerbestimmung

Der Blutzucker wurde nach der o - Toluidin - Methode bestimmt (Testkombination der Firma Haury, München), die auf der bei erhöhter Temperatur stattfindenden Reaktion zwischen Glukose und o - Toluidin beruht; der gebildete Farbstoff wird photometrisch gemessen. Jede Bestimmung wurde als Doppelwert vorgenommen.

Von 0,1 ml Kapillarblut werden in 1 ml 5 %iger Trichloressigsäure die Erythrozyten abgetrennt; 0,1 ml des Zentrifugats werden mit 1,5 ml des Farbreagens (6 %ige stabilisierte o-Toluidinlösung) acht Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt und anschließend abgekühlt. Die Messung erfolgte auf einem Photometer "Eppendorf" bei einer Wellenlänge von 578 nm. Standard (200 mg%) und Leerwert wurden bei jeder Bestimmung mitgeführt.

Die Auswertung:

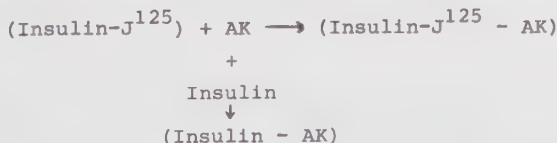
$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 200 = \text{mg\% Glukose}$$

erfolgte mit Hilfe einer beweglichen Eichkurve, bei der die Extinktion des Standards jeweils eingestellt werden kann.

VI. Die Insulinbestimmung

a) Prinzip:

Im Prinzip besteht die radioimmunologische Insulinbestimmung in der Bindung von Jod-markiertem Insulin an Antikörper und deren kompetitive Hemmung durch nicht markiertes Insulin (YALOW und BERSON, 1960)



Dabei ist die Bindung des unmarkierten, als Antigen fungierenden Hormons an den Antikörper eine Funktion der Konzentration des Hor-

mons, und somit die Menge des gebundenen markierten Insulins umgekehrt proportional der Konzentration des unmarkierten Insulins. Zur Bestimmung wird also eine bestimmte Menge Antikörper mit ebenfalls bestimmter Menge markierten Hormons mit der unbekannten Probe inkubiert. Gleichzeitig werden Standardwerte aufgestellt.

Nach Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen den reagierenden Partnern wird an Antikörper gebundenes von freiem Insulin getrennt. Hierin unterscheiden sich hauptsächlich die von verschiedenen Autoren angegebenen Methoden. In der vorliegenden Arbeit wurde dazu die Adsorption des nicht gebundenen Insulins an einen Ionenaustauscher in OH-Form, Amberlite CG 400 I, ausgenutzt (MELANI et al., 1965; MEADE und KLITGAARD, 1962). Die verbleibende Aktivität des an Antikörper gebundenen Insulins wird gemessen.

Zur Erstellung der Standardkurve werden in einem halblogarithmischen Schaubild die gefundenen Meßwerte der Standardproben ausgedrückt in Prozent der Gesamtaktivität gegen die Insulinkonzentrationen aufgetragen. Mit Hilfe der Standardkurve lassen sich die unbekannten Konzentrationen der Analysenproben ermitteln.

b) Ausführung:

Zur Insulinbestimmung verwandten wir das "Radioimmunbesteck Insulin" der Farbwerke Hoechst AG.

d) Benutzte Lösungen:

1. Phosphatpuffer A: 0,04 m Phosphatpuffer
($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) pH 7,4 mit 1 % Rinderalbumin
 2. Phosphatpuffer B: 0,04 m Phosphatpuffer pH 7,4 mit 0,25 % Rinderalbumin.
- Beide Puffer werden mit 1 g Natriumazid pro 1000 ml versetzt und mit 2 n NaOH auf pH 7,4 eingestellt.

3. Insulin-Stammlösung: 10 mE Insulin werden in 1 ml destilliertem Wasser gelöst und mit Lösung 1 auf 25 ml aufgefüllt (400 μ E Insulin pro ml).
4. Insulin-Standardlösungen der Konzentrationen 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 28, 40, 60, 80 und 160 μ E/ml durch entsprechende Verdünnung der Lösung 3 mit Lösung 1.
5. Insulin-J¹²⁵-Stammlösung: 2 mE Insulin-J¹²⁵ in 2 ml destilliertem Wasser lösen und mit Lösung 1 auf 10 ml auffüllen (200 μ E Insulin-J¹²⁵/ml).
6. Insulin-J¹²⁵-Kontrollösung: 1,5 ml der Lösung 5 mit Lösung 1 auf 50 ml auffüllen (6 μ E Insulin-J¹²⁵/ml).
7. Analysenproben: die Seren werden mit Lösung 2 1 : 5 verdünnt.
8. Reaktionslösung: Sie wird im Eisbad angesetzt.
Der Antikörper des Radioimmunbestecks wird in 1 ml Aqua dest. aufgelöst und in vorgelegten Phosphatpuffer A (Lösung 1) eingegeben; dazu kommen 7,5 ml der Lösung 5; schließlich wird mit Lösung 1 auf 250 ml aufgefüllt (6 μ E Insulin-J¹²⁵/ml).

g) Inkubation:

Gesamt-J¹²⁵-Aktivität und Standardwerte werden jeweils dreifach inkubiert, die Analysenproben zweifach. Zur Messung der Gesamtaktivität wird sowohl 1 ml Reaktionslösung wie auch 1 ml Kontrollösung mit 1 ml Phosphatpuffer A inkubiert; von den Standards und den Analysenproben werden jeweils 1 ml mit 1 ml Reaktionslösung inkubiert. Die Inkubation erfolgt bei 4°C über 43 - 45 Stunden.

h) Trennung:

Zur Überführung des Ionenaustauschers Amberlite CG 400 I in die Hydroxyl-Form wurde folgendes Verfahren angewandt:

100 g Amberlite CG 400 I werden 3 x 30 Minuten mit 1 l Aqua dest. gewaschen; nach Sedimentation wird der Überstand jeweils dekantiert.

Anschließend wird 2 Stunden mit 1 l 2 n NaOH gerührt und der Überstand wieder dekantiert. Der Austauscher wird dann in eine Säule entsprechender Größe gefüllt und mit einem Aqua dest.-Tank verbunden. Innerhalb von 12 Stunden werden 10 l Aqua dest. über die Säule gegeben, bis das Eluat neutral reagiert. Anschließend wird über einen Büchner-Trichter trocken gesaugt. In Petri-Schalen wird das so behandelte Amberlite für 12 Stunden bei 50°C getrocknet. Die Reaktion wird nach Eingeben einer Probe in Aqua dest. nochmals überprüft.

Nach erfolgter Inkubation werden zu den Standardwerten und den Analysenproben mit einem Meßlöffel jeweils etwa 300 mg Amberlite gegeben und diese über eine Stunde in Abständen gut geschüttelt. Dann wird bei 3600 Umdrehungen/Min. das Adsorbens abzentrifugiert. Die Proben der Gesamtaktivität werden dem Trennverfahren nicht unterzogen.

6) Messung:

Zur Messung wird von den Proben der Gesamtaktivität bzw. von dem Überstand der dem Trennverfahren unterworfenen Proben jeweils 1 ml in Meßgefäße abpipettiert. Die Messung erfolgte auf einem mit Bohrloch-Kristall ausgerüsteten Meßplatz der Firma Friesseke & Höpfner, Erlangen.

E. Ergebnisse

I. Nüchternwerte

Die Konzentration des Nüchtern-Blutzuckers lag bei den unbehandelten Hyperthyreosepatienten mit $86,7 \pm 7,5$ mg% statistisch auffällig über der der Vergleichskollektive, die im Mittel $80,7 \pm 9,8$ mg% betrug (t-Test: $p < 0,025$). Die Insulin-Nüchternwerte lagen bei den Patienten mit $16,9 \pm 6,2$ μ E/ml signifikant über denen der Vergleichspersonen, die eine mittlere Insulinkonzentration von $9,1 \pm 3,2$ μ E/ml aufwiesen (t-Test: $p < 0,001$).

Nach 2 - 3 wöchiger Behandlung war bei den Patienten die mittlere Blutzuckerkonzentration auf $83,8 \pm 9,7$ mg% gesunken; die Nüchtern-Insulinkonzentration betrug noch $11,3 \pm 4,0$ μ E/ml.

Die fünf Patienten, die sich länger als 4 Wochen in stationärer Behandlung befanden, wiesen nach entsprechend länger dauernder Therapie eine mittlere Blutzuckerkonzentration von $81,4 \pm 5,1$ mg% und eine Insulinkonzentration von $10,1 \pm 4,3$ μ E/ml auf.

II. Intravenöser Glukosetoleranztest

Die einzelnen Meßwerte sind aus Tabelle II ersichtlich. Der Verlauf der Blutzuckerkurve (s. Abb. I) weist keinen Unterschied zwischen dem Vergleichskollektiv und den Hyperthyreosepatienten vor und nach Behandlung auf; Mittelwerte und Standardabweichungen sind nahezu identisch. Entsprechend findet sich auch kein Unterschied bei den k-Werten (s. letzte Spalte der Tabelle II).

Dagegen liegen sämtliche Mittelwerte der Insulinkurve bei den unbehandelten Hyperthyreotikern über denen des Vergleichskollektivs, haben sich jedoch schon nach 2 - 3 wöchiger Therapie wieder normalisiert (s. Kapitel "Statistische Auswertung").

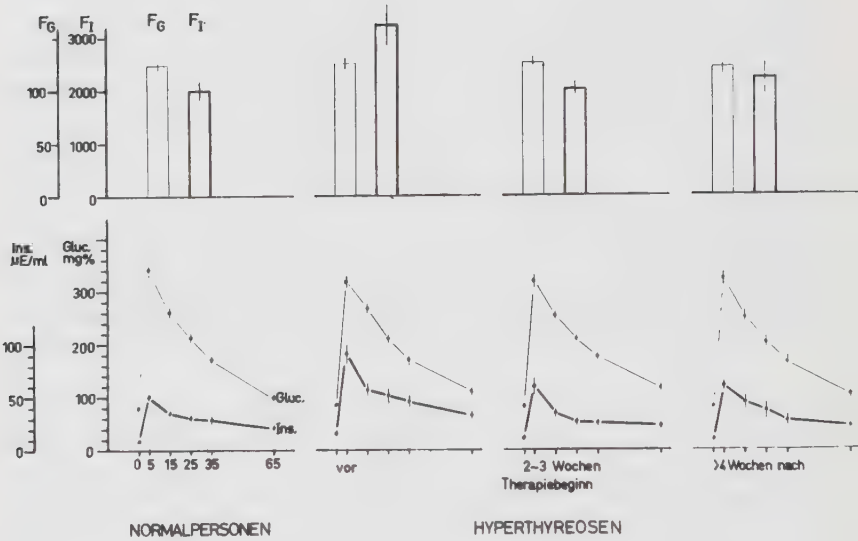


Abb. I: Intravenöser Glukosetoleranztest bei Normalpersonen ($n = 9$) und Patienten mit Hyperthyreose ($n = 9$) vor und nach Behandlungsbeginn. Unten: Glukose- und Insulinkurven ($\bar{x}$ mit s_x). Oben: Darstellung der Glukose- und Insulinflächen (F_G und F_I)

Betrachtet man die fünf Patienten mit über 4-wöchiger stationärer Behandlung isoliert zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, so zeigt sich auch bei ihnen bereits nach 2 - 3 wöchiger Therapie eine Normalisierung der Insulinsekretion, die im weiteren Verlauf der Therapie keine wesentliche Änderung mehr erfährt.

Um eine Maßzahl für den Zuckergehalt des Blutes bzw. für die Insulinsekretion über den ganzen Zeitraum des Testes zu erhalten, berechneten wir die Fläche zwischen der Glukose- bzw. der Insulinkurve und der Abszisse als Summe trapezförmiger Teilflächen. Diese Berechnung beruht auf einem Vorschlag von PERLEY und KIPNIS (1965) und wurde schon bei ähnlicher Problemstellung mit Vorteil verwandt (KIPNIS, 1968; NIESCHLAG et al., 1970). Wir erhielten so für die Glukose eine Maßzahl F_G mit der Dimension $\text{mg} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ bzw. für Insulin $F_I = \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$. Bei unserem Patientengut erschien es nicht sinnvoll, eine Beziehung zwischen F_I und F_G im Sinne eines insulinogenen Index nach SELTZER et al. (1967) herzustellen, da die die Beziehung zwischen F_I und F_G beschreibende Regressionsgerade nicht durch den Ursprung des Koordinatensystems ging. Hierdurch würde man bei unveränderter Beziehung zwischen F_I und F_G an verschiedenen Stellen der Regressionsgeraden unterschiedliche Werte für den Quotienten F_I / F_G erhalten.

Im intravenösen Glukosetoleranztest waren die Glukoseflächen von Normalpersonen ($124,9 \pm 16,0 \text{ mg} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$) und Hyperthyreosepatienten ($125,1 \pm 17,6$) gleich und änderten sich auch nicht unter der Behandlung entsprechend dem gleichartigen Verlauf der Glukosekurven. Dagegen war die Insulinfläche bei den unbehandelten Hyperthyreosen mit $3266 \pm 1229 \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ signifikant größer als bei dem Vergleichskollektiv ($1983 \pm 538 \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$) (t-Test: $p < 0,01$). Unter der Behandlung fiel die Insulinfläche wieder auf einen Wert von $1986 \pm 533 \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ und lag damit wieder im Bereich der Normalpersonen. Nach über 4-wöchiger Therapie lag dieser Wert bei $2186 \pm 755 \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$, jedoch war vor Behandlungsbeginn bei den fünf Patienten, um die es sich hierbei handelt, die Insulinfläche mit $3584 \pm 1434 \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ größer als der Gesamtdurchschnitt aller Patienten.

III. Oraler Glukosetoleranztest

Beim oralen Glukosetoleranztest (Meßergebnisse s. Tabelle III) liegen bei den Hyperthyreosepatienten Glukose- und Insulinkurve mit sämtlichen Werten über dem Niveau des Vergleichskollektivs. Ein Therapieeinfluß ist nach 2 - 3 wöchiger Behandlung noch nicht ersichtlich; erst nach über 4-wöchiger Behandlungsdauer zeichnet sich ein solcher ab (die Kurven sind in der Abbildung II dargestellt). Zur statistischen Auswertung siehe folgendes Kapitel.

Wie beim intravenösen berechneten wir auch beim oralen Glukosetoleranztest die Flächen zwischen der Glukose- bzw. Insulinkurve und der Abszisse. Aus der Abbildung II ist ersichtlich, daß beide gleichermaßen bei den Hyperthyreotikern signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht sind. (Für F_G wie für F_I ist im t-Test $p < 0,01$). Unter der Therapie ist zwar ein Absinken beider Flächen angedeutet, doch ist dies nur für die Glukosefläche statistisch auffällig (t-Test: $p < 0,05$). Erst nach über 4-wöchiger Therapie wird deren Einfluß deutlich, insofern als sich beide Flächen weitgehend wieder an die der Normalpersonen angeglichen haben ($F_G = 158,9 \pm 13,1 \text{ mg} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ bzw. $F_I = 6204 \pm 1897 \text{ } \mu\text{E} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$).

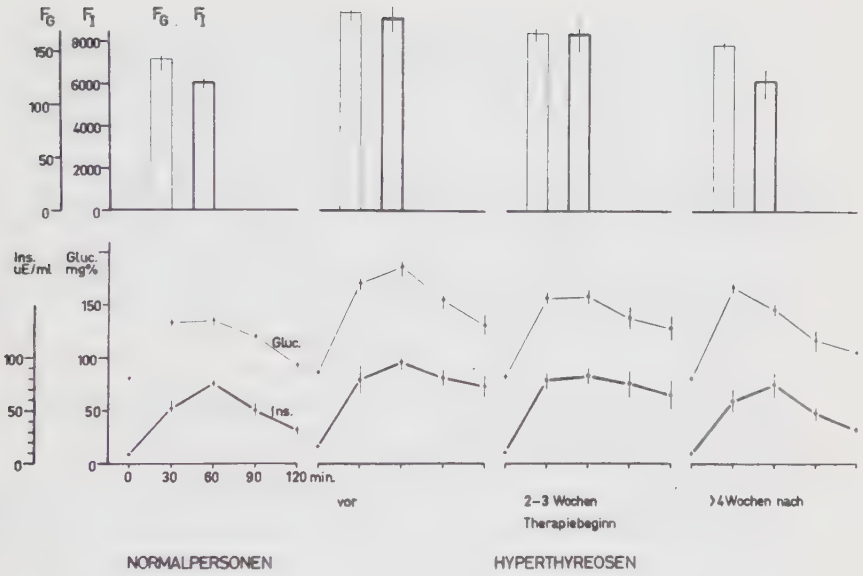


Abb. II: Oraler Glukosetoleranztest bei Normalpersonen ($n = 7$) und Patienten mit Hyperthyreose ($n = 10$) vor und nach Behandlungsbeginn. Unten: Glukose- und Insulinkurven ($\bar{x}$ mit s_x). Oben: Darstellung der Glukose- und Insulinflächen (F_G und F_I).

IV. Statistische Auswertung

a) Vergleich Normalpersonen - Patienten mit Hyperthyreose (unbehandelt)

Die Ausprägung der Einzelmeßwerte wurde durch drei Faktoren bestimmt: durch den Einfluß der Krankheit (1), die individuellen Unterschiede zwischen den Einzelpersonen (2) und den zeitlichen Ablauf des Glukosetoleranztestes (3). Zur statistischen Beurteilung dieser Einflußgrößen wurde das Modell einer 3-faktoriellen Varianzanalyse ohne Wiederholungen verwendet, wobei insbesondere die Untersuchung folgender Fragen interessierte:

1. Beeinflußt die Hyperthyreose die durchschnittliche Höhe der Meßwerte im Glukosetoleranztest;
2. Verändert die Krankheit den Ablauf des Testes, z.B. im Sinne eines verzögerten Abfalls der Meßwerte? (statistisch: Frage nach der Wechselwirkung Krankheit - Zeitpunkte).

Da die Personen in beiden Untersuchungskollektiven nicht identisch sind, handelt es sich um ein "partiell hierarchisches" Modell der Varianzanalyse (der Faktor "Krankheit" ist dem Faktor "Personen" übergeordnet). Die Patienten sind als Stichprobe aus einer großen Grundgesamtheit anzusehen, so daß Faktor 2 als "random factor" gilt, Faktor 1 und 3 sind "fixed". Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind in den Tabellen IV a - c und V a - c dargestellt, der F-Test wurde dem Modell entsprechend nach den Regeln von LE ROY (1965) und DIXON (1968) durchgeführt.

Im intravenösen Glukosetoleranztest zeigten die Hyperthyreosepatienten signifikant höhere Insulinwerte ($p < 0,01$); es ließ sich auch eine signifikante Wechselwirkung Krankheit-Glukosetoleranztest-Verlauf nachweisen ($p < 0,01$): Bei den Hyperthyreosepatienten zeigte das Insulin nach stärkerem Anstieg einen verzögerten Abfall. Für die Glukose ließen sich diese Effekte nicht nachweisen.

Im oralen Glukosetoleranztest liegen hingegen bei den kranken Patienten die Insulin- und Glukosewerte signifikant höher als bei den Gesunden (für beide $p < 0,01$). Für beide Kurvenverläufe ließ sich eine Wechselwirkung nicht nachweisen.

b) Untersuchung des Therapieeinflusses auf den Glukosetoleranztest bei Patienten mit Hyperthyreose nach 2 - 3 wöchiger Behandlung

Auch hier wurde zur statistischen Auswertung eine 3-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Den ersten Faktor bildet in diesem Fall die Therapie, die übrigen Faktoren entsprechen Abschnitt a. Da es sich vor und nach der Therapie um dieselben Patienten handelt, liegt jetzt ein voll kombiniertes Modell vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV b und V b dargestellt.

Beim intravenösen Glukosetoleranztest bewirkt die Therapie eine signifikante Abnahme der Insulinwerte ($p < 0,01$), außerdem bestand eine statistisch auffällige Wechselwirkung zwischen Therapie und Ablauf des Glukosetoleranztestes ($p < 0,05$): Vor der Therapie war der Insulinabfall verzögert. Für die Glukose ließen sich keine Veränderungen nachweisen.

Im oralen Glukosetoleranztest lagen die durchschnittlichen Glukosewerte nach 2 - 3 wöchiger Therapie statistisch auffällig niedriger ($p < 0,05$), für die Insulinwerte ließen sich keine Veränderungen nachweisen.

c) Untersuchung des Therapieeinflusses auf den Glukosetoleranztest bei den Patienten mit Hyperthyreose nach über 4wöchiger Behandlung

Wie unter Abschnitt b liegt auch hier ein "voll kombiniertes" Modell vor. Die Anzahl der Freiheitsgrade des ersten Faktors (Therapie) ist dabei um eins erhöht. Die Ergebnisse sind in Tabellen IV c und V c zusammengestellt.

Für den intravenösen Glukosetoleranztest läßt sich wegen der geringen Anzahl der Fälle ($n = 5$) eine signifikante Abnahme der Insulinwerte nicht nachweisen, diese ist jedoch statistisch auffällig ($p < 0,05$). Es zeigt sich die gleiche statistische Auffälligkeit der Wechselwirkung zwischen Therapie und Ablauf des iv-Glukosetoleranztestes wie nach 2 - 3 wöchiger Therapie ($p < 0,05$). Wie unter b) wird der Verlauf der Glukosekurven nicht beeinflußt.

Beim oralen Glukosetoleranztest liegen die Insulinwerte nach über 4-wöchiger Therapie statistisch auffällig niedriger ($p < 0,05$), was sich nach kürzerer Behandlungsdauer noch nicht nachweisen ließ. Das Absinken der Glukosewerte ist nun signifikant ($p < 0,01$). Auch zeigt sich hier eine statistisch auffällige Wechselwirkung ($p < 0,05$) in dem Sinne, daß ein früherer Gipfel erreicht wird als vor der Behandlung und ein steilerer Abfall der Blutzuckerkurve erfolgt.

F. Diskussion

Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind sehr vielgestaltig. Neben der Erhöhung des Grundumsatzes bzw. einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Energieproduktion regulieren sie zusammen mit anderen Faktoren das Wachstum, beeinflussen sie Fett-, Kohlenhydrat-, Eiweiß- und auch Calciumstoffwechsel, erhöhen sie das Herzminutenvolumen und steigern die Erregbarkeit des Nervensystems. Schließlich sind sie noch unerlässlich für die Reifung der Hirnrinde (EAYRS, 1964).

Bei der Unklarheit, die allgemein noch bezüglich des Wirkungsmechanismus der Thyroidea-Hormone herrscht, ist es schwierig, alle diese Wirkungen auf einen Nenner zu einigen. Gleichermaßen kann auch bei der Einwirkung der Hormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel ein Wirkungsprinzip noch nicht angegeben bzw. muß auch hier ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren angenommen werden.

Grundsätzlich sind folgende Möglichkeiten der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels gegeben bzw. werden in der Literatur diskutiert:

1. Direkter Angriff an den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln.
2. Änderung der intestinalen Absorption von Kohlenhydraten.
3. Wirkung auf die Leber mit veränderter Bereitstellung von Glukose.
4. Änderung der Aktivität anderer am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligter innersekretorischer Drüsen bzw. deren Hormone.
5. Änderung von Enzymaktivitäten und/oder Induktion der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Enzyme.
6. Einflußnahme auf die Atmungskette durch Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung.

7. Änderung der Insulinsensibilität des peripheren Gewebes mit veränderter Glukoseutilisation.

ad 1. Direkter Angriff an den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln

Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln gebildet und in granulärer Form gespeichert. Die Granula sind von einer Kapselform umschlossen. Auf einen Reiz hin (Glukose oder andere die Insulinsekretion stimulierende Faktoren) wandern die Granula zur Zellkapsel und werden durch sie hindurch in die Blutbahn abgegeben.

Eine Beeinflussung dieser Insulin-Freisetzung zeigten MALAISSE et al. (1967) in ihren Versuchen: das Pankreasgewebe thyroidektomierter Ratten reagierte auf Glukosereiz in vitro mit einer verminderten Insulinfreisetzung bei normalem Insulingehalt des Gewebes. Wurden die thyroidektomierten Ratten jedoch vorher mit Thyroxin behandelt, blieb dieser Effekt aus. Auf der anderen Seite wies das Pankreasgewebe künstlich hyperthyreotisch gemachter Ratten sowohl einen verminderten Insulingehalt auf, wie es auch infolgedessen in vitro mit verminderter Insulinfreisetzung auf Glukosereiz antwortete. Es konnte aber ebenfalls eine gesteigerte Ansprechbarkeit auf Tolbutamid bei mit hohen Dosen Thyroideahormonen behandelten Individuen festgestellt werden (DANOWSKI et al., 1964).

Thyroxin erleichtert also offenbar die Insulinfreisetzung aus dem granulären Speicher. Dieser Mechanismus könnte die von uns gefundenen stark erhöhten Nüchterninsulinspiegel bei nur mäßig erhöhtem Blutzucker erklären. Ein gesundes Inselorgan wird dabei die schnellere Entspeicherung, wie sie in den in vitro Versuchen von MALAISSE et al. (1967) zum Ausdruck kommt, zunächst durch gesteigerte Neubildung kompensieren können, sich jedoch auf die Dauer erschöpfen, womit der diabetogene Effekt der Thyroideahormone erklärt wäre, wie er von vielen Autoren angegeben wird (HOUSSAY, 1946; JACKSON, 1968; KREINES et al., 1965; REGAN et al., 1940). Eine kausale Verknüpfung wurde durch den Begriff des "metathyroidalen Diabetes" präjudiziert

(HOUSSAY, 1946), wird jedoch von anderen Autoren abgelehnt (OBERDISSE u. KLEIN, 1967; ABT, 1962), die das Zusammentreffen von Hyperthyreose und Diabetes für eine rein zufällige Inzidenz halten.

In unseren eigenen Versuchen läßt sich der steile, stark erhöhte Insulinanstieg bereits nach fünf Minuten im intravenösen Glukosetoleranztest durch diese gesteigerte Freisetzung von Insulin aus den Granula erklären. Für einen direkten Angriff der Thyroideahormone an den β -Zellen spricht auch die schnelle Normalisierung dieses Effektes unter der Therapie, da durch die Hemmung der Konzentrierung von Jodid aus dem Blut durch Perchlorat der Thyroxinspiegel im Blut sehr schnell absinkt.

ad 2. Änderung der intestinalen Absorption von Kohlenhydraten

Schon 1938 schrieben ALTHAUSEN et al. die abnormen Glukosetoleranzkurven bei oraler Belastung einer beschleunigten Glukoseabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt zu, die vorübergehend hohe Plasma-glukosespiegel bewirkt. Als Erklärung für die gesteigerte Intestinale Absorption wurde eine schnellere Phosphorylierung angesehen (ALTHAUSEN, 1940). Tatsächlich konnten die Aktivitäten intestinaler Phosphokinaseenzyme bei thyreotoxischen Ratten erhöht gefunden werden (NISHIKAWARA, 1961).

HOLDSWORTH und BESSER (1968) bestimmten die Magen-Entleerungsrate (Gastric Emptying Rate) und stellten eine Wechselbeziehung zwischen ihr und dem Anstieg der Blutzuckerkonzentration fest: es besteht eine negative Beziehung zwischen der "Entleerungshalbwertszeit" ($GET_{1/2}$ = Gastric Emptying Halftime) und dem Blutzuckeranstieg, d.h. erniedrigte Halbwertszeit führt zu erhöhtem Anstieg. Unter der Behandlung normalisierte sich die Beziehung wieder.

Gleichzeitig fanden HOLDSWORTH et al. (1968) eine relativ verminderte Insulinsekretion: das Verhältnis von maximalem Insulinanstieg zu maximalem Blutzuckeranstieg dI / dG war bei Hyperthyreose erniedrigt. Doch kann darin nicht der Hauptfaktor für die veränderte Glukose-

toleranz gesehen werden, weil dadurch weder die erhöhten Nüchtern-insulinspiegel noch die überhöhten Werte im weiteren Verlauf des oralen Glukosetoleranztestes erklärt werden. Auch steht dazu im Gegensatz die Parallelität zwischen den Änderungen der Insulin- und der Glukosewerte bei unseren Untersuchungen, wenn wir in der integrierenden Betrachtungsweise Insulin- und Glukosewerte als Flächen unter der Kurve vergleichen.

Zwar bestimmt die veränderte Absorption aus dem Intestinaltrakt Form und Höhe der oralen Belastungskurve, eine Erklärung für das Verhalten des Plasmainsulins liefert sie jedoch nicht.

ad 3. Wirkung auf die Leber mit veränderter Bereitstellung von Glukose

Bei akuten Lebererkrankungen wird als Ursache der verminderten Glukosetoleranz und erhöhter Insulinsekretion eine verminderte Glykogensynthese diskutiert (NIESCHLAG et al., 1970). Angesichts dieses Hinweises stellt sich die Frage, ob nicht auch bei der Hyperthyreose der Grund für den gestörten Glukosestoffwechsel in einer Beeinflussung der Leberfunktionen zu suchen ist. Während bei Hyperthyreose ohne Stoffwechselentgleisung keine morphologisch faßbaren Parenchymschäden erkennbar und auch keine pathologischen, wenn auch leicht veränderten Leberfunktionswerte erfaßbar sind (KRÜSKEMPER, 1969), finden sich nach dem Tod im Basedow-Koma erhebliche Parenchymalterationen mit Atrophie und Dissoziation der Leberzellen, Einzelzell- und Gruppennekrosen (klassische Befunderhebung durch RÜSSE, 1933); doch lassen sich daraus schwerlich Rückschlüsse auf eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels bei nicht entgleister Krankheit ziehen. Dagegen konnte schon 1913 im Tierversuch eine Entleerung der Glykogenspeicher der Leber unter Thyroideahormonüberschuß nachgewiesen werden bei gleichzeitig herabgesetzter Fähigkeit der Leber, Glukose als Glykogen zu speichern (CRAMER und KRAUSE, 1913). Zahlreiche Untersucher haben dies seitdem bestätigt (DRESEL et al., 1929; MACLAGAN et al., 1940; CHILSON et al., 1959; WAYNE, 1960; LAMBERG, 1965). Der Kern-Glykogengehalt ist dabei im Gegensatz zum

reduzierten plasmatischen Glykogengehalt vermehrt (DHOM, 1967).

Dabei ist der Einfluß des Thyroxins auf die Glykogenolyse nicht als direkter Effekt aufzufassen, sondern wird durch den Einfluß des zyklischen 3', 5' -AMP auf die Phosphorylase-Aktivierung vermittelt; SUTHERLAND et al. (1967) demonstrierten eine Hemmung der Aktivität der Phosphodiesterase, die den Abbau des zyklischen AMP bewirkt; andererseits hat das Thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens einen fördernden Effekt auf die Synthese des 3', 5' - AMP durch Steigerung der Aktivität der Adenylzyklase. Sinnvoll erscheint die gesteigerte Glykogenolyse zur Deckung des peripheren Glukosebedarfs, die durch die gesteigerte Nahrungsaufnahme des Hyperthyreotikers noch nicht erreicht wird (Gewichtsverlust!); in diesem Sinne spricht auch eine gesteigerte Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität (GLOCK et al., 1955; NIKKILA et al., 1959) im Sinne einer Enzymneubildung durch vermehrten Substratanfall (s. ad 5). Zum anderen scheint die Glykogensynthese vermindert zu sein, bedingt durch einen reduzierten Adenosintriphosphatgehalt der Leber (CHATAGNER et al., 1960), wie er auch im Muskel gefunden wurde (HOLLAND et al., 1960). Schließlich wurde für die Glykogenolyse in der Leber ein α -adrenergischer Rezeptor-Mechanismus wahrscheinlich gemacht (FLEMING et al., 1964), so daß über eine Erniedrigung der Schwelle für die Wirkstoffe des Sympatikus bei Hyperthyreose (s. ad 4) die Glykogenspeicher entleert werden können.

Bei der erhöhten exogenen Kohlenhydratzufuhr und der vermehrten Bereitstellung von Glukose durch Glykogenolyse wäre ein höherer Blutzucker zu erwarten, als wir ihn fanden; doch bewirkt der erhöhte Glukoseanfall zusammen mit den unter ad 1. genannten und eventuellen weiteren Mechanismen eine stark gesteigerte Insulinsekretion, so daß die Blutzuckerkonzentration weitgehend normal gehalten werden kann, wie auch keiner unserer Patienten eine Glukosurie aufwies.

Unter der intravenösen Glukosebelastung kann von der verabreichten Menge Glukose des ATP-Mangels wegen (CHATAGNER et al., 1960) kein ins Gewicht fallender Anteil in Glykogen umgebaut werden. Damit ist eine Erklärung für den gegenüber dem Normalkollektiv unveränderten

Verlauf der Blutzuckerkurve trotz erhöhter Insulinwerte gegeben. Die gesteigerte Insulinsekretion wäre demnach im Sinne einer erhöhten Glukoseutilisation der Peripherie zu interpretieren.

ad 4. Änderung der Aktivität anderer am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligter innersekretorischer Drüsen bzw. deren Hormone

Hier kommen vor allem in Betracht Glucagon, Adrenalin, die Glucocorticoide und das Wachstumshormon.

Das somatotrope Hormon (STH) hemmt neben seiner Wirkung auf den Aminosäurestoffwechsel hauptsächlich die Glukoseoxydation (KARLSON, 1966), wirkt also antagonistisch zum Insulin und könnte bei erhöhter Konzentration bei Thyreotoxikose die erhöhte Insulinsekretion erklären. Im intravenösen Tolbutamid-Test konnte aber keine gegenüber einem Normalkollektiv veränderte STH-Sekretion bei Hyperthyreose festgestellt werden (QUABBE, 1967), so daß anzunehmen ist, daß die diabetogene Wirkung der Schilddrüsenüberfunktion nicht mit einem Insulinantagonismus durch erhöhte STH-Sekretion im Zusammenhang steht.

Die Glukocorticoide werden unter dem Einfluß des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) ausgeschüttet; der sogenannte freie Anteil des Cortisols, also der nicht proteingebundene Anteil des Plasmacortisols wird bei Hyperthyreose erhöht gefunden (HOCHHEUSER et al., 1968). Die Glukocorticoide erhöhen den Blutzucker durch eine Steigerung der Glukoneogenese aus Aminosäuren; tatsächlich ist auch der Stickstoffumsatz bei Hyperthyreose erhöht (BANSI, 1963). Zudem soll Cortisol die Insulinsekretion stimulieren (SCHWARZ et al., 1962), doch dürfte dieser Effekt eher über die Steigerung des Blutzuckers zustande kommen. Daß das Hypophysen-Nebennierenrinden-System bezüglich der Stoffwechselstörungen bei Hyperthyreose eine Rolle spielt, ist daraus ersichtlich, daß im Tierexperiment der diabetogene Effekt des Thyroxins bei gleichzeitiger Applikation von Hypophysenvorderlappen-Extrakten stärker ausgeprägt ist (HOUSEY, 1944). Bei Überfunktion der Schilddrüse findet man zudem eine

stärkere Ausschüttung von ACTH; auf der anderen Seite ist bei Schilddrüsenunterfunktion die ACTH-Ausschüttung und Nebennierenrindenfunktion im allgemeinen ebenfalls reduziert (BANSI, 1963).

Glucagon, das Produkt der α -Zellen des Inselorgans, ist ein Hormon, das auf den Glukosebedarf des peripheren Gewebes reagiert, der bei Hyperthyreose erhöht ist. Zudem kann man beim Hyperthyreotiker als Sympathikotoniker eine erhöhte Glucagonproduktion voraussetzen (KELLEN, 1956), da die α -Zellen funktionell unter Kontrolle des Sympathikus stehen (FALTA, 1953). Durch Bereitstellung aktiver Phosphorylase steigert Glucagon die Glycogenolyse in der Leber. Eine erhöhte Glucagonproduktion stimmt auch mit der oben angeführten Entleerung der Glykogenspeicher bei Hyperthyreose überein.

Im klinischen Bild der Hyperthyreose fällt auf, daß viele Symptome im Sinne eines gesteigerten Sympathikotonus sprechen. Schilddrüsen- und Nebennierenmarkhormone wirken synergistisch, wobei sich eine Sensibilisierung der Peripherie für adrenergische Impulse abzeichnet (BANSI, 1963), die Schwelle für die Überträgerstoffe des Sympathikus wird herabgesetzt. So lassen sich auch einige der metabolischen Abnormalitäten einer erhöhten sympathischen Ansprechbarkeit zuschreiben. Hier sind die Untersuchungen von PORTE, jr. (1965; 1966) anzuführen, der bei einer Adrenalininfusion erniedrigte Seruminsulinspiegel bei erhöhter Plasma-Glukose fand. Verantwortlich für diese Hemmung der Insulinfreisetzung ist ein α -Rezeptor-Mechanismus, denn gleichzeitige Infusion von Phentolamin, einem α -Rezeptorblocker, hob diesen Effekt auf (PORTE, jr., 1967), hatte aber keinen Einfluß auf die lipolytische Stimulation des Adrenalin, für die ein β -adrenergischer Mechanismus nachgewiesen wurde (PILKINGTON, 1966). Umgekehrt ändert eine Hemmung der Lipolyse durch Nicotinsäure nicht die Insulin- oder Glukosereaktion auf Adrenalin (PORTE, jr., 1967). Ebenso konnten WOEBER et al. (1966) eine Verbesserung der Glukosetoleranz durch Guanethidin erzielen, das die Aminspeicherung und die Membraneigenschaften der postganglionären sympathischen Nervenendigung beeinträchtigt; es zeigte sich dabei kein Einfluß auf den thyreotoxischen Zustand. Die erforderlichen Dosen Guanethidin, um eine klinisch faßbare Adrenalinblockade zu erzeugen,

überstiegen dabei solche bei Gesunden, so daß nicht nur eine Schwellenerniedrigung für die Sympathikusüberträgerstoffe anzunehmen ist, sondern eine erhöhte Plasmaadrenalinkonzentration. Ebenso wie auf Adrenalininjektion reagierten in Tierversuchen Ratten auch auf Stress- und Belastungssituationen, also Zustände, die mit vermehrter Adrenalinausschüttung einhergehen, mit signifikant erniedrigter Insulinsekretion (WRIGHT, 1968). Das Paradoxon einer normalen oder gesteigerten Glukoseverwertungsrate nach intravenöser Glukosegabe läßt sich dadurch erklären, daß die sehr hohe Plasmaglukosekonzentration, die dabei erreicht wird, die Hemmung der Insulinfreisetzung durch Adrenalin überwindet (WOEBER et al., 1966). Damit stimmen unsere Befunde von normalen Glukoseassimilationskoeffizienten bei erhöhter Insulinsekretion wohl überein, einer solchen Erklärung und der Hemmung der Insulinfreisetzung durch Adrenalin widersprechen aber die von uns stark erhöht gefundenen Nüchterninsulinkonzentrationen bei nur mäßig erhöhtem Blutzucker. Allerdings soll nach Untersuchungen von SUSSMAN et al. (1968) Adrenalin keinen Einfluß auf die Unterdrückung der basalen Insulinsekretion haben, die vom Glukosemetabolismus der Inselzellen abhängig sei; die Autoren postulieren verschiedene Mechanismen für die glukose- und glucagoninduzierte Insulinfreisetzung, da Adrenalin nach Glucagon keinen Effekt zeigte im Gegensatz zur hemmenden Wirkung nach Glukoseinfusion.

ad 5. Änderung von Enzymaktivitäten und/oder Induktion der
am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Enzyme

Eine Erhöhung der Aktivitäten intestinaler Phosphokinaseenzyme wurde unter ad 2. bereits angeführt (NISHIKAWARA, 1961). LEE et al. (1959) konnten nach Injektion von Schilddrüsenhormon eine Aktivitätssteigerung der α -Glycero-Phosphat-Oxydase um das 22-fache bei einer Latenz von 12 Stunden nachweisen. Dem entspricht eine gesteigerte α -Glycero-Phosphat-Konzentration bei entkoppeltem Zellstoffwechsel (HESS, 1963), wie er im nächsten Abschnitt zu besprechen sein wird. GLOCK (1955) wies eine gesteigerte Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität bei experimenteller Hyperthyreose nach; das gleiche findet sich bei klinischer Thyreotoxikose (NIKKILA et al., 1959). Auch

eine gegenüber hypothyreoten Bedingungen um das 60-fache gesteigerte Aktivität der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Reduktase bei Hyperthyreose, eines Enzyms des Fettstoffwechsels, ließ sich nachweisen (GRIES et al., 1962).

Thyroxin, von dem 25 - 50 % des gesamten Gehalts der Zelle sich in den Mitochondrien befindet (HOCH, 1962), kann diese auf das Zweibis Dreifache ihres Volumens anschwellen lassen, wobei die Matrix aufgehellert wird (PEACHEY, 1965); es wird dabei eine direkte Reaktion des Thyroxins mit der Mitochondrienmembran diskutiert (LEHNINGER, 1962). Dieser Effekt findet sich aber in vitro nur bei Mitochondrien der Organe, die bei Hyperthyreose mit einem erhöhten O_2 -Verbrauch reagieren (HESS und BRAND, 1963), also einen gesteigerten Stoffwechsel aufweisen. Eine solche Reaktion des Thyroxins mit der Mitochondrienmembran könnte eine erhöhte Durchlässigkeit derselben für intermediäre Stoffwechselprodukte bewirken, die durch eine Masswirkung im Sinne einer induzierten Enzymsynthese durch Änderung der Metabolitspiegel eine de-novo-Synthese von Enzymen bzw. eine Änderung des Enzymverteilungsmusters hervorruft (HESS und BRAND, 1963). Die lange Latenzzeit, die z.B. bei der Steigerung der α -Glycero-Phosphat-Oxydase-Aktivität beobachtet wird, weist auf eine echte Enzymneubildung hin, wobei auch ein Angriffspunkt des Thyroxins an spezifischen Genorten diskutiert wird (KARLSON, 1961).

Ein Einfluß auf den Verlauf der Blutzuckertoleranzkurven und auf die Insulinsekretion läßt sich - abgesehen von einer Beschleunigung der einzelnen Schritte im Abbau der Stoffwechselmetabolite, die aber durch vermehrten Metabolitanfall aufgehoben wird - angesichts nur einzelner untersuchter Enzyme nur schwer ableiten. Es könnte aber möglicherweise eine Erklärung dafür gefunden werden, daß nach Besserung der klinischen Symptomatik der Hyperthyreose im Gegensatz zur schnelleren Normalisierung der Insulinsekretion beim intravenösen Glukosetoleranztest die Veränderungen der oralen Belastungskurve sich nur langsamer wieder der Norm annähern, indem die gesteigerte Aktivität der Phosphokinaseenzyme der Darmmukosa die Erniedrigung des Thyroxingehaltes des Blutes durch die thyreostatische Therapie überdauert. Man müßte dabei für die Aktivitätssteigerung nicht eine

direkte Wirkung des Thyroxins annehmen, sondern eine Massenwirkung durch vermehrten Metabolitanfall, wie ja auch die verstärkte Kohlenhydratzufuhr nach Besserung des hyperthyreoten Zustandes erkenntlich an der Gewichtszunahme andauert. Schon 1944 sah FINK in diesem Zusammenhang einen deutlichen Anstieg der Jejunalsekretion bei mit hohen Dosen von Thyroxin behandelten Versuchstieren, die auch nach Absetzen des Hormons und Rückkehr des Grundumsatzes zur Norm noch für mehrere Wochen anhielt. Der vermehrten Sekretion ging eine vermehrte Produktion von Mukoproteinen und Enzymen parallel. Man kann daraus schließen, daß auch die erhöhte intestinale Absorption nach Rückkehr zur Euthyreose noch für längere Zeit bestehen bleibt, was sich dann in den erhöhten Glukosewerten im oralen Glukosetoleranztest ausdrückt.

ad 6. Einflußnahme auf die Atmungskette durch Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung

Daß hohe Dosen Thyroxin die oxydative Phosphorylierung entkoppeln, dürfte bei der großen Anzahl von Autoren, die dies angeben, als gesichert angesehen werden (HOCH et al., 1953, 1962; BRONK, 1958, 1960; WISWELL et al., 1957; DICKENS et al., 1956; MARTIUS et al., 1955; CHANCE et al., 1959; u.a.). Das bedeutet, die Anlagerung von energiereichem Phosphat an ADP zur Bildung des ATP in der Atmungskette ist gehemmt und die durch die Oxydation freiwerdende Energie kann nicht als chemische Energie abgefangen werden. Die calorigene Wirkung der Thyroideahormone entspricht also einer Verschiebung der Wärmeproduktion zu Lasten der energetischen Ausbeute von Verbrennungsvorgängen (BANSI, 1963). In vitro konnten diese auch in vivo nachgewiesenen Effekte bestätigt werden (HESS und BRAND, 1963): gibt man Thyroxin oder Trijodthyronin zu Mitochondrienpräparationen, so findet man im Verhältnis zum verbrauchten O_2 eine herabgesetzte Bildung von energiereichem Phosphat, was sich in einer Erniedrigung des P/O-Verhältnisses zeigt (HOCH, 1962). Gleichzeitig sinkt entsprechend das ATP/ADP-Verhältnis. Mit der Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung verlieren die Mitochondrien die Atmungskontrolle, d.h. die oxydative Phosphorylierung ist nicht mehr in der Lage, durch raschen Umsatz den ADP-Spiegel soweit zu senken, daß dieser

den Umsatz der Atmungskette und damit den O_2 -Verbrauch limitiert. Die Atmungsfermente sind maximal oxydiert und der Sauerstoffverbrauch kann nicht mehr gesteigert werden. HESS und BRAND (1963) bezeichnen dies als "mangelnden Acceptoreffekt": ATP-verbrauchende Reaktionen wie die Hexokinasereaktion können bei einer Hyperthyreose den O_2 -Verbrauch nicht erhöhen, da die Atmungskette maximal ausgelastet ist. Durch gesteigerte Verbrennungsvorgänge, also ein größeres Energieangebot versucht der Organismus die verminderte ATP-Bildung zu kompensieren; somit wären mehrere der bei Hyperthyreose gemachten Beobachtungen wie die Erhöhung von Enzymaktivitäten oder die Entleerung der Glykogenspeicher der Leber Folge der Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Doch lassen sich nicht alle Wirkungen des Thyroxins darauf zurückführen, da durch andere Entkoppler der oxydativen Phosphorylierung, z.B. Dinitrophenol, sich zwar ein solcher Effekt nachahmen läßt, andere Hormonwirkungen aber nicht auflösbar sind. Interessanterweise läßt sich bei niedrigen, im physiologischen Bereich liegenden Schilddrüsenhormonkonzentrationen eine Steigerung der ATP-Synthese feststellen (MARTIUS et al., 1955).

ad 7. Änderung der Insulinsensibilität des peripheren Gewebes mit veränderter Glukoseutilisation

QUABBE et al. (1967) stellten im Tolbutamid-Test bei Hyperthyreose im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein gleiches Verhalten der Blutzuckermittelwertkurven und gleichzeitig eine signifikant größere Insulinsekretion fest; sie schlossen daraus auf eine verringerte Insulinsensibilität. In unseren Untersuchungen entspricht dem das gleiche Verhalten der Blutzuckerkurven bei erhöhter Insulinsekretion im Vergleich mit einem Normalkollektiv. Doch widerspricht das den Befunden von LAZARUS et al. (1952) und JACKSON et al. (1968), die eine normale Insulinsensibilität fanden, und den Untersuchungen von ELRICK et al. (1961), die sogar eine gesteigerte Insulinsensibilität nachwiesen. Desgleichen fand LAMBERG (1965) eine gesteigerte absolute Glukoseutilisation im intravenösen Glukosetoleranztest, ausgedrückt in $mg \times min^{-1} \times m^{-2}$, also in Beziehung zur Körperoberfläche; er bestimmte jedoch nicht gleichzeitig das In-

sulin, so daß auf die Insulinsensibilität nicht geschlossen werden kann. Eine verminderte Glukosetoleranz findet sich auch bei der Hypothyreose; wie in Tierversuchen mit thyroidektomierten oder hypophysektomierten Ratten nachgewiesen wurde (HALMI et al., 1959), normalisiert sie sich aber wieder bei physiologischer Substitution mit Thyroideahormonen. Möglicherweise zeigt sich hier ein ähnlicher konzentrationsabhängiger Wirkungsmechanismus, wie oben bereits für die ATP-Synthese angeführt wurde.

Ein Grund für die verringerte Insulinempfindlichkeit bei Hyperthyreose könnte in einer Hemmung der Verwertung der Glukose im Muskel durch die erhöhte Plasmakonzentration an unveresterten Fettsäuren zu suchen sein (RANDLE et al., 1963), die auch von HALES und HYAMS (1964) für die verschlechterte Glukosetoleranz bei oraler Belastung verantwortlich gemacht wird. Doch spielt für diese Hemmung wohl nicht so sehr der Plasmaspiegel als vielmehr der intrazelluläre Gehalt an nicht veresterten Fettsäuren die größere Rolle (SCHONFELD und KIPNIS, 1968). Beide brauchen durchaus nicht parallel zu laufen, da diese Fettfraktion bei Hyperthyreose vermehrt umgesetzt wird. In diesem Sinne fanden DIETERLE et al. (1969) einen steileren Abfall der freien Fettsäuren im intravenösen Glukosetoleranztest als bei Normalen; auch eine Erniedrigung des Respiratorischen Quotienten (RQ) spricht für einen gesteigerten Fettumsatz (EATON et al., 1965). Der Glukose-Fatty-Acid-Cycle von RANDLE et al. (1963) erklärt die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit einer Hemmung des Glukosetransportes und glykolytischer Enzyme in der Muskulatur mit dadurch bedingter "Hyperinsulinisation". PORTE (1967) stellt allerdings diese Hypothese in Frage, denn lipolytische Blockade durch Nikotinsäure ändert nicht die Insulin- oder Glukosespiegel bei Nüchternen oder deren Reaktion auf eine Glukoseinfusion.

II. Therapieeinfluß auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Hyperthyreose

Mitteilungen über den Einfluß einer Therapie auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bisher sind selten und unbefriedigend. Während KELLEN (1956), der allerdings noch kein Insulin bestimmte, keinen Einfluß einer Therapie auf die Glukosetoleranz findet, berichten andere Untersucher über eine Normalisierung der Störungen nach Rückkehr zum euthyreoten Zustand beim größten Teil ihrer Patienten, während einige ihre abnormen Glukosetoleranzkurven beibehalten (JOHN, 1940; KREINES et al., 1965). Eine genauere Differenzierung ist durch gleichzeitige Bestimmung des Insulins möglich; so fanden HOLDSWORTH et al. (1968) im oralen Glukosetoleranztest sowohl eine Erniedrigung der Blutzuckerkurven unter der Behandlung als auch ein Absinken der Insulinsekretion, jedoch im Gegensatz zu einer Erniedrigung der Nüchterninsulinkonzentration keine Veränderung der Nüchtern-glukosewerte.

Bei unseren Untersuchungen zeigt sich im intravenösen Glukosetoleranztest schon nach zwei- bis dreiwöchiger Therapie ein signifikanter Abfall der Insulinsekretion; im oralen Glukosetoleranztest jedoch nur eine statistisch auffällige Erniedrigung der Glukosewerte. Eine Verringerung der Insulinsekretion in diesem Test wird erst nach über vierwöchiger Therapie statistisch auffällig.

Die Unterschiedlichkeit des Therapieeinflusses auf den oralen bzw. intravenösen Glukosetoleranztest legt die Vermutung nahe, daß mindestens zwei oder mehr Faktoren für den gegenüber der Norm veränderten Kohlenhydratstoffwechsel verantwortlich sind. Durch die Blockierung der Jodid-Konzentrierung aus dem Blut infolge der thyreostatischen Therapie mit Perchlorat sinkt der Serum-Thyroxinspiegel schnell ab (KLEINSORG und KRÜSKEMPER, 1957). Direkte Einflüsse des Thyroxins sind damit entsprechend schnell unterbunden. Hier ist die Erleichterung der Insulinfreisetzung durch Thyroxin zu nennen, die MALAISSE et al. (1967) nachwiesen. Dabei ist es nicht sicher, ob Thyroxin selbst oder eines seiner Stoffwechselmetabolite diese Wirkung hervorruft, denn Zusatz von Thyroxin selbst zum Inkubations-

medium in den Versuchen von MALAISSE et al. hatte keinen Einfluß auf die Freisetzung von Insulin auf Glukosereiz. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen durch zyklisches 3', 5'-AMP vermittelten Effekt, denn wie SUTHERLAND et al. (1967) demonstrierten, hemmt Trijodthyronin die Aktivität der Phosphodiesterase, die den Abbau des zyklischen AMP vermittelt, das seinerseits unter anderem auch die Freisetzung des Insulin fördert.

Durch die Erniedrigung der Thyroxinsynthese wird auch die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung aufgehoben und dadurch der Glukoseumsatz gedrosselt; demnach steigt der ATP-Gehalt der Leber, der unter Thyroxinapplikation stark absinkt (CHATAGNER et al., 1960). Die Leber wird also wieder in die Lage versetzt, Glukose als Glykogen zu speichern. Die endogene Bereitstellung von Glukose durch Glykogenolyse und auch durch Glukoneogenese nimmt infolge des verminderten peripheren Glukosebedarfs ab, was sich in einer Erniedrigung der Nüchternblutzuckerspiegel zeigt.

Eine indirekte Wirkung der Schilddrüsenhormone ist dagegen als Erklärung für das Verhalten der oralen Blutzuckerbelastungskurve anzunehmen. Wie bereits angeführt, wies FINK (1944) im Tierversuch nach Absetzen einer Thyroxinapplikation auch nach Normalisierung des Grundumsatzes noch über längere Zeit eine gesteigerte Jejunalsekretion nach, der eine gesteigerte Produktion von Mukoproteinen und Enzymen parallel ging. Eine veränderte intestinale Absorption ist also auch noch nach Rückkehr zum euthyreoten Zustand für längere Zeit zu erwarten. Erklärt man den Verlauf der oralen Belastungskurve mit der beschleunigten intestinalen Absorption (ALTHAUSEN, 1938, 1940; HOLDSWORTH et al., 1968), läßt sich also der gegenüber dem intravenösen Test später eintretende Therapieeinfluß mit einer solchen andauernden Jejunalsekretion begründen.

Des weiteren wird die Form der oralen Blutzuckerbelastungskurve durch die schnellere Phosphorylierung der Glukose bei gesteigerter Aktivität intestinaler Phosphokinaseenzyme bestimmt (s. ad 2.). Nimmt man, wie unter ad 5. ausgeführt, für diese Aktivitätssteigerung eine Massenwirkung im Sinne einer induzierten Enzymsynthese

durch Änderung der Metabolitspiegel an, so ist durch einen Wegfall dieses Faktors ebenfalls erst nach längerer Behandlungsdauer eine Besserung der oralen Glukosetoleranz zu erwarten, da zu Beginn der Therapie die gesteigerte exogene Kohlenhydratzufuhr weiterhin anhält, die zur Auffüllung der Glykogenspeicher notwendig ist und die sich in der Gewichtszunahme der Patienten manifestiert.

III. Zur Frage der Behandlungsbedürftigkeit der Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Hyperthyreose

Faßt man die Kohlenhydratstoffwechselstörungen, wie sie bei Hyperthyreose auftreten, zumindest teilweise als Kompensationsvorgang auf, um durch vermehrtes Energieangebot bei entkoppelter oxydativer Phosphorylierung eine ausreichende ATP-Synthese zu gewährleisten, so kann man sie primär nicht als pathologisch bezeichnen und sie sind auch nicht therapiebedürftig. Zwar gleichen die erhöhten Insulinwerte denen eines leichten Altersdiabetes, wie sie z.B. von KREISBERG et al. (1967) mitgeteilt werden, doch ist das nicht mit jenem Krankheitsbild gleichzusetzen, da gegenüber dem verminderten Glukoseumsatz bei Diabetes mellitus dieser bei Hyperthyreose noch gesteigert ist: im Gegensatz zum Diabetes ist die arterio-venöse Differenz der Blutzuckerkonzentration bei Hyperthyreose hoch (JOHN, 1940). Die ständigen, stark erhöhten Anforderungen aber, die bei diesem Krankheitsbild an die β -Zellen des Inselorgans gestellt werden, können zu deren frühzeitiger Erschöpfung führen und einen Insulinmangeldiabetes bedingen, so daß eine entsprechende Therapie notwendig ist.

Hier gesellt sich ein genetisches Moment zu den funktionellen Störungen hinzu, indem entsprechend der genetischen Potenz der β -Zellen deren Erschöpfung früher oder später eintritt. So wird ja auch die Häufigkeit eines klinischen Diabetes mellitus nicht nur bei hyperthyreotischen Patienten, sondern auch in deren näherer Verwandtschaft erhöht gefunden und ist die Anzahl thyreotoxischer Frauen, die in ihrer Anamnese Entbindungen von Kindern mit über neun Pfund Geburtsgewicht aufweisen, außerordentlich hoch (KREINES et al., 1965).

Demnach wäre bei solchen Patienten eine Therapie als Entlastung des Inselorgans angezeigt, bei denen anamnestisch eine diabetische Vorbelastung besteht. Eine diätetische Behandlung erscheint jedoch nicht angebracht, da die verringerte exogene Kohlenhydratzufuhr durch gesteigerte endogene Bereitstellung oder durch vermehrte Fettverbrennung und damit der Gefahr einer Ketoazidose, zu der Hyperthyreotiker sowieso neigen (JOHN, 1940), zumindest teilweise kompensiert werden könnte. Einen günstigen Einfluß scheint dagegen die Applikation von Sympatholytika zu haben, um den hemmenden Einfluß des Adrenalin auf die Insulinsekretion zu unterbinden (PORTE et al., 1965). So konnte KELLEN (1956) durch Gabe solcher Pharmaka den prädiabetischen Charakter der Blutzuckerbelastungskurven in der Mehrzahl der Fälle zum Verschwinden bringen. Zum Teil gelang dies nicht, doch blieb der Kurvenverlauf dieser Patienten auch nach der Therapie der Hyperthyreose im Sinne eines Prädiabetes verändert, so daß bei diesen Fällen schon eine irreversible Schädigung der β -Zellen anzunehmen ist.

Andererseits verläuft ein Diabetes mellitus ohne Zusammenhang mit der Schilddrüse, deren Jodumsatz allenfalls durch Veränderungen der Jodid-Clearance bei diabetischer Nephropathie verändert sein kann (BOULET et al., 1958; FELTS et al., 1959).

Doch findet sich ein erhöhter Insulinbedarf bei Diabetikern, bei denen sich eine Hyperthyreose entwickelt (SOFFER, 1956), was angesichts des gesteigerten Kohlenhydratumsatzes verständlich ist und nicht durch eine verminderte Insulinsensibilität erklärt werden kann. In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß bei zunehmender Gewichtsabnahme, außerordentlicher Ermüdbarkeit und Nervosität bei kontrolliertem Diabetes immer auch an eine sich entwickelnde Hyperthyreose gedacht werden muß (ABT, 1962).

G. Einordnung und Beurteilung der Ergebnisse

Bei einem Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Untersuchungsgruppen, die auf dem gleichen Gebiet mit den gleichen Belastungsproben und ähnlicher Methodik arbeiten, zeigt sich teilweise eine gute Übereinstimmung. DOAR et al. (1969) fanden bei Hyperthyreose gegenüber Normalpersonen sowohl erhöhte Glukose- und Insulinnüchternwerte, wie auch die Insulinkurven im oralen und intravenösen Glukosetoleranztest und die Glukosekurve des oralen Testes über denen des Vergleichskollektivs lagen. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen finden sie jedoch wie auch DIETERLE et al. (1969) bei Hyperthyreose signifikant erniedrigte Glukoseassimilationskoeffizienten; letztere Gruppe weist ebenfalls im intravenösen Belastungstest eine erhöhte Insulinsekretion bei Hyperthyreose nach. Übereinstimmung findet sich auch beim oralen Glukosetoleranztest mit den Ergebnissen von KELLEN (1956) (er bestimmte jedoch kein Insulin) und von HOLDSWORTH und BESSER (1968). Letztere wiederholten die Belastungen nach drei- bis viermonatiger Therapie und fanden dabei eine signifikante Erniedrigung sowohl der Blutzucker- als auch der Insulinkurven.

Keinen signifikanten Unterschied der Insulinwerte im intravenösen Glukosetoleranztest im Vergleich zwischen Normalpersonen und Hyperthyreotikern fanden dagegen ANDREANI et al. in ihren Untersuchungen (1970) bei gleichzeitig im hyperthyreoten Zustand niedriger liegender Blutzuckerkurve. Sie injizierten allerdings nur 25 g Glukose, so daß nicht entsprechend hohe Blutzuckerwerte wie bei unseren Untersuchungen erreicht wurden; vielleicht ist dies ein Hinweis, daß tatsächlich die sehr hohe Plasmaglukosekonzentration nach intravenöser Gabe die durch Adrenalin bedingte Hemmung der Insulinfreisetzung überwindet (WOEBER et al., 1966), obwohl unser Befund der stark erhöhten Nüchterninsulinkonzentration gegen eine solche Hemmung zu sprechen scheint. In einer früheren Veröffentlichung hatten die gleichen Untersucher bereits im Vergleich zu hypothyreoten Patienten über eine gesteigerte Glukoseutilisation bei Hyperthyreotikern bei gleichzeitig beschleunigtem Anstieg und Abfall der Plasmainsulinspiegel im intravenösen Glukosetoleranztest berichtet (ANDREANI et al., 1968). Im oralen Belastungstest fanden sie erniedrigte Nüch-

tern-ILA-Spiegel (= Insulin like activity) und beschleunigten Anstieg und Abfall sowohl der ILA- als auch der Glukosekurven (MENZINGER et al., 1968). Auch hier ist der Unterschied zu unseren Befunden möglicherweise in der niedrigen Dosierung der Glukose zu suchen (50 g gegenüber 100 g bei uns).

Interessant sind die erst kürzlich von RAPTIS et al. (1970) mitgeteilten Befunde über verminderte Glukoseassimilation bei gleichzeitig erhöhter Insulinsekretion bei Hypothyreose, die mit den Ergebnissen von MENZINGER et al. (1966) (im oralen Belastungstest und bei Bestimmung der ILA) übereinstimmen. Die in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse von HALMI et al. (1959) werden damit bestätigt. Sowohl Unter- wie Überschreiten einer physiologischen Thyroideahormonkonzentration bewirkt also gleichgerichtete Veränderungen. Ein anderer konzentrationsabhängiger Hormoneffekt wurde bereits für die ATP-Synthese angegeben.

Auf Grund der bisher zur Verfügung stehenden Ergebnisse läßt sich nicht eine Wirkung der Schilddrüsenhormone für die Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel verantwortlich machen; vielmehr müssen diese als Resultante mannigfacher Faktoren angesehen werden, wobei durchaus nicht immer ein direkter Einfluß des Thyroxins bzw. Trijodthyronins vorliegt. Man kann sich folgendes Bild machen:

Eine primäre Wirkung der Thyroideahormone bei unphysiologisch hohen Dosen ist die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung (s. ad 6.); die hohe Hormonkonzentration in den Mitochondrien weist auf einen dort liegenden Angriffspunkt hin (HOCH, 1962). Die reduzierte ATP-Synthese stellt dabei ähnlich einem akuten Sauerstoffmangel eine Stress-Situation dar, die der Organismus mit vermehrter Adrenalin-ausschüttung beantwortet, wie die Abnahme des Gehalts der sekretorischen Nebennierenmarkzellen an Catecholaminen (ABELIN und RYSER, 1957) und die steigende Konzentration dieser Stoffe im Herzmuskel bei Zufuhr von Schilddrüsenhormonen zeigen (PITT-RIVERS und TATA, 1959). Damit wird ein Kompensationsmechanismus des Organismus ausgelöst, der die verminderte Bildung energiereicher Phosphatverbindungen durch erhöhte Energiebereitstellung auszugleichen sucht, und

der sowohl den Eiweiß-, Kohlenhydrat- wie auch den Lipidstoffwechsel betrifft. Am ausführlichsten ist dies bezüglich des Lipidstoffwechsels untersucht, von dem bei Hyperthyreose neben einer Erniedrigung des Fettgehaltes des menschlichen Körpers (HANDLER, 1948; WAYNE, 1960) eine schnellere Umsatzrate der freien Fettsäuren (DIETERLE et al., 1969) und sowohl eine gesteigerte Cholesterinsynthese (OLSON et al., 1960; KRITCHEVSKY, 1960) als auch eine thyroideale Stimulation des Abbaus von Cholesterin zu Gallensäuren bekannt sind (ROSEMAN et al., 1952; ERIKSSON, 1957). Schließlich deutet auch eine Erniedrigung des respiratorischen Quotienten auf eine erhöhte Fettverbrennung hin (EATON et al., 1965). In gleicher Richtung, nämlich vermehrte Energiebereitstellung wirken Hormone anderer innersekretorischer Drüsen, z.B. gesteigerte Nebennierenrinden-Aktivität und gesteigerte Glucagonproduktion, sei es auf Grund eines direkten Thyroxineinflusses oder als Folge der vielfach noch unbekannten gegenseitigen Beeinflussung der Drüsen untereinander. Die Vorgänge bewirken schließlich ein erhöhtes Glukoseangebot durch Glykogenolyse und Glukoneogenese.

Neben der erwähnten sympathomimetischen Wirkung der Thyroideahormone müssen auch noch vagale Einflüsse bestehen. Hinweise darauf sind die verstärkte Darmmotilität und die gesteigerte Jejunalsekretion (FINK, 1944), Vorbedingungen, die für die Verarbeitung der erhöhten exogenen Kohlenhydratzufuhr notwendig sind und die im wesentlichen die Form der oralen Glukosebelastungskurve mitbestimmen.

Der infolge der gesteigerten Stoffwechselvorgänge veränderte Metabolitanfall führt zu einer Änderung des Enzymverteilungsmusters, wodurch wiederum eine Bereitstellung verbrennbarer Reaktionsprodukte bewirkt wird. Eine Erklärung für die gesteigerten Stoffwechselvorgänge kann in einer direkten Reaktion des Thyroxin mit der Mitochondrienmembran gesucht werden (LEHNINGER, 1962), wodurch die Permeabilitätseigenschaften geändert werden, die erst einen entsprechenden Stoffaustausch ermöglichen.

Auf Zellniveau kann der Glukosestoffwechsel weiterhin dadurch gestört sein, daß die erhöhte Konzentration an unveresterten Fettsäuren die

Verwertung der Glukose im Muskel hemmt (RANDLE et al., 1963; HALES und HYAMS, 1964).

Der insgesamt starke Kohlenhydratanfall zusammen mit den hemmenden Faktoren bei der Verwertung der Glukose stellt eine starke Belastung für die β -Zellen des Inselorgans dar, woraus als Resultante von die Insulinsekretion fördernden und eine solche behindernden Momenten im Endeffekt eine gesteigerte Insulinfreisetzung resultiert. Ein gesundes Inselorgan wird dieser Belastung zunächst gewachsen sein, sich aber individuell verschieden früher oder später erschöpfen. Dem diabetogenen Effekt der Schilddrüsenhormone liegt also zunächst einmal eine entsprechend der Dauer der Hyperthyreose zeitlich begrenzte Überlastung zugrunde, so daß bei erfolgreicher Therapie der Grundkrankheit keine gezielten therapeutischen Maßnahmen in dieser Richtung notwendig sind. Ein einmal manifest gewordener Diabetes geht aber auch nach Besserung der Hyperthyreose nicht wieder zurück (KELLEN, 1956). Hier erweist sich die Überprüfung der Stoffwechsellage nach mehrwöchiger Therapie durch einen oralen Glukosebelastungstest als sehr nützlich, irreparable Schädigungen der Langerhans'schen Inseln rechtzeitig zu erkennen, wobei eine gleichzeitige Insulinbestimmung die Aussagekraft des Testes noch beträchtlich erhöht, da sie einen direkten Anhalt für die Leistungsfähigkeit der β -Zellen bietet.

Zu dem von HOUSSAY geprägten Begriff eines "Metathyroidalen Diabetes" läßt sich auf Grund unserer Ergebnisse bei der relativ geringen Zahl unserer Patienten nicht endgültig Stellung beziehen, obgleich insofern Hinweise darauf existieren, als in Tierversuchen die insulinproduzierenden Zellen Zeichen einer Degeneration aufweisen (HOUSSAY, 1944). Andere Autoren aber (ABT, 1962; OBERDISSE und KLEIN, 1967) halten das Zusammentreffen von Hyperthyreose und Diabetes für eine rein zufällige Inzidenz.

Bei der Vielfalt der Faktoren, die die Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bewirken, und bei deren gegenseitiger, unterschiedlicher Beeinflussung sind die Widersprüche in den Ergebnissen verschiedener Autoren verständlich. Standardisierte Bedingungen, die

unter anderem auch die Nahrungszusammensetzung mit einschließen, müßten gefunden werden, um die immer noch bestehenden Unklarheiten bezüglich der Einflußnahme der Thyroideahormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel endgültig klären zu können.

T A B E L L E N

Tabelle Ib: Punktbewertung der klinischen Befunde bei Hyperthyreose; Teilsumme (y) und diagnostischer Gesamtindex (x + y) (Grenzwert: 18 - 20 Punkte)

Befunde	Häufigkeit in %	Diagnosti- sche Wer- tigkeit	Patienten									
			DX	BN	BU	CR	CT	GN	GX	FG	GB	HS
Tremor	83 - 100	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	--	+2	--
Motorische Unruhe	80	+4/-2	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	-2
Adynamie	60 - 94	+3/-1	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3
Tachycardie über 90/min	80	+3	+3	+3	--	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3
Puls unter 80/min	?	-3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Vorhofflimmern	(10) - 25	+4	--	--	+4	--	+4	--	--	--	--	--
RR-Amplitude über 60 mmHG	75	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	--
Systolisches Herzgeräusch	62	+2	--	+2	+2	+2	+2	--	--	+2	--	--
Warme Hände	74 - 83	+2/-2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Kalte Hände	8	-3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Schwirrende Struma	77	+3/-2	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3	-2	-2
Ophthalmopathie	50 - 70	+2	+2	--	+2	+2	--	--	--	--	--	+2
Ödeme	35	0	0	0	0	0	0	--	--	--	0	0
Summe y			+22	+22	+25	+24	+26	+20	+20	+20	+15	+6
x + y			+48	+45	+50	+46	+41	+46	+44	+43	+33	+30

Tabelle IIa: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen (F_I) und Glukoseassimilationskoeffizient k unter intravenöser Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s). Normalpersonen ($n = 9$)

Proband	0'	5'	15'	25'	35'	65'	$\frac{F_G}{F_I}$	k-Wert
GR	Glukose mg% Insulin $\mu E/ml$	335 50	256 38	216 35	182 31	116 31	128,1 2215	1,63
GT		314 46	250 26	198 27	170 21	105 19	120,4 1610	1,90
GY		336 39	262 27	180 22	136 16	58 8	107,4 1247	2,40
GZ		380 80	274 37	218 25	170 23	98 20	128,4 1997	2,35
HE		404 49	328 51	262 61	210 63	106 26	149,6 3167	2,20
HF		282 66	244 50	200 29	154 24	92 23	112,1 2132	2,27
GW		400 38	286 24	272 28	208 27	94 20	143,8 1672	1,69
HL		282 49	208 30	171 28	140 24	88 19	102,5 1742	1,98
HW		354 43	260 34	211 30	181 32	136 30	132,4 2072	1,82
$\bar{x}$ s	Glukose 80,7 ± 9,8	343,0 ± 45,9	263,1 ± 32,6	214,3 ± 33,7	172,3 ± 26,4	99,2 ± 21,3	125,0 ± 16,0	2,03 ± 0,29
$\bar{x}$ s	Insulin 9,1 ± 3,2	51,1 ± 13,6	35,2 ± 9,9	31,7 ± 11,6	29,0 ± 13,7	21,8 ± 6,9	1983 ± 538	

Tabelle IIb: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen (F_I) und Glukoseassimilationskoeffizient k unter intravenöser Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s). Hyperthyreosen vor Therapiebeginn (n = 9)

Patient	0'	5'	15'	25'	35'	65'	$\frac{F_G}{F_I}$	k-Wert
DX	Glukose mg% Insulin $\mu E/ml$	264 87	232 65	184 54	90 45	64 30	90,9 3222	2,24
BU	70 23	310 135	224 61	182 59	152 64	126 37	114,9 4105	1,87
CR	88 13	306 85	262 26	200 24	175 35	110 23	122,9 2215	2,06
CT	90 20	272 73	224 58	185 33	155 32	94 20	108,7 2447	1,80
GN	84 21	384 143	310 105	244 110	214 85	124 56	147,7 5815	1,82
GX	84 25	343 109	270 72	212 70	192 58	147 51	136,5 4225	1,63
FG	100 13	310 62	295 47	250 44	180 45	124 35	134,9 2832	2,16
GB	88 27	368 69	298 48	240 46	200 24	88 22	136,8 2335	1,90
HS	85 6	316 64	266 36	219 30	194 29	130 31	132,6 2200	1,67
$\bar{x}$ s	86,7 ± 7,5	319,2 ± 40,0	264,6 ± 32,6	212,9 ± 27,0	172,4 ± 36,9	111,9 ± 25,6	125,1 ± 17,6	1,91 ± 0,21
$\bar{x}$ s	17,0 ± 6,2	91,9 ± 30,4	57,6 ± 22,9	52,3 ± 26,2	46,3 ± 19,6	33,9 ± 12,6	3266 ± 1229	

Tabelle IIc: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (FG) und Insulinflächen (FI) und Glukoseassimilationskoeffizient k unter intravenöser Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).
Hyperthyreosen 2 - 3 Wochen nach Therapiebeginn (n = 9)

Patient	0'	5'	15'	25'	35'	65'	$\frac{FG}{FI}$	k-Wert
DX Glukose mg% Insulin μ IE/ml	92 9	340 81	270 31	200 29	160 21	80 19	118,8 1935	2,50
BU	84 12	282 50	238 38	210 25	182 33	142 37	125,8 2250	1,50
CR	90 7	262 30	230 19	200 10	180 17	116 33	118,3 1367	1,33
CT	86 13	278 67	232 38	195 32	165 28	98 26	113,4 2185	1,73
GN	86 15	382 68	276 38	224 30	190 37	98 17	133,5 2222	1,84
GX	85 15	352 108	276 60	232 50	191 42	154 21	140,6 3102	1,84
FG	72 10	290 60	234 31	200 23	190 13	144 10	126,6 1425	1,51
GB	82 11	334 36	248 28	200 24	142 22	105 27	116,1 1662	2,48
HS	84 3	254 42	278 31	226 27	185 25	118 22	133,8 1732	2,24
$\bar{x}$ Glukose s	$\pm 83,8$ 9,7	$\pm 319,3$ 42,1	$\pm 253,6$ 21,1	$\pm 209,7$ 14,0	$\pm 176,1$ 16,9	$\pm 117,2$ 24,9	$\pm 125,2$ 9,3	$\pm 1,89$ 0,43
$\bar{x}$ Insulin s	$\pm 11,3$ 4,0	$\pm 60,2$ 24,4	$\pm 34,9$ 11,2	$\pm 27,8$ 10,5	$\pm 26,4$ 9,5	$\pm 23,6$ 8,3	± 1986 533	

Tabelle II: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen (F_I) und Glukoseassimilationskoeffizient k unter intravenöser Glukosebelastung. Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).
Hyperthyreosen über 4 Wochen nach Therapiebeginn ($n = 5$)

Patient	0'	5'	15'	25'	35'	65'	$\frac{F_G}{F_I}$	k-Wert
BU	Glukose mg% Insulin μ E/ml	84 7	282 58	230 28	210 21	178 11	148 18	1,31
CT		80 19	296 86	201 73	160 72	118 49	62 22	2,30
DX		80 12	358 56	268 49	200 29	150 28	78 22	2,48
GB		78 10	334 52	266 39	208 37	172 24	84 25	2,12
GN		80 6	338 52	278 32	230 28	202 26	145 25	1,58
$\bar{x}$ s	Glukose	81,4 ± 5,1	321,6 ± 31,5	248,6 ± 32,2	201,6 ± 25,7	164,0 ± 31,7	103,4 ± 40,2	1,96 ± 0,49
$\bar{x}$ s	Insulin	10,1 ± 4,3	60,8 ± 14,2	44,2 ± 18,0	37,4 ± 20,2	27,6 ± 13,7	22,4 ± 2,9	2186 ± 755

Tabelle IIIa: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen unter oraler Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).
Normalpersonen (n = 7)

Proband	O'	30'	60'	90'	120'	F _G	F _I
BL	Glukose mg%	148	144	116	98	147,3	
	Insulin μ E/ml	2	48	12	10		5220
CD		66	86	80	70	100,2	
		5	69	62	21		6570
CE		68	120	95	95	123,2	
		12	89	62	46		6660
CK		65	144	124	94	144,5	
		9	77	60	53		6060
DH		88	172	148	104	175,8	
		5	76	60	21		5430
GO		80	112	124	94	124,5	
		14	99	64	52		7080
GW		84	174	164	108	185,4	
		7	80	49	33		5190
$\bar{x}$ s	Glukose	134,6 ± 34,9	136,0 ± 32,2	121,6 ± 28,8	94,7 ± 12,2	143,0 ± 30,2	
$\bar{x}$ s	Insulin	9,1 ± 3,2	76,9 ± 16,0	51,2 ± 19,9	33,3 ± 17,1		6030 ± 765

Tabelle IIIB: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen unter oraler Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

Hyperthyreosen vor Therapiebeginn (n = 10)

Patient	O'	30'	60'	90'	120'	F _G	F _I
DX Glukose mg% Insulin μ E/ml	90 15	190 51	186 70	150 85	130 65	190,8	7380
BN	90 9	168 32	206 75	192 109	180 124	210,3	8475
BU	80 22	170 70	182 122	140 90	120 78	177,6	9960
CR	85 19	182 72	200 91	182 68	144 51	203,6	7980
CT	90 18	206 97	204 135	186 102	140 65	213,3	11265
GN	92 23	154 210	144 77	128 73	110 88	158,1	12465
GX	82 16	140 64	188 114	184 124	180 135	192,9	11325
FG	96 13	140 118	144 105	118 49	118 55	152,7	9180
GB	98 21	190 33	240 110	130 40	74 17	193,8	6060
HS	82 6	172 52	176 70	150 80	130 66	181,2	7110
$\bar{x}$ s Glukose	$\pm 86,7$ $\pm 7,5$	$\pm 171,2$ $\pm 21,8$	$\pm 187,0$ $\pm 28,8$	$\pm 156,0$ $\pm 27,7$	$\pm 132,6$ $\pm 31,6$	$\pm 187,4$ $\pm 20,4$	
$\bar{x}$ s Insulin	$\pm 17,0$ $\pm 6,2$	$\pm 79,8$ $\pm 53,0$	$\pm 96,9$ $\pm 23,5$	$\pm 82,0$ $\pm 26,0$	$\pm 74,4$ $\pm 34,6$		± 9120 ± 2095

Tabelle IIc: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (F_G) und Insulinflächen unter oraler Glukosebelastung. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

Hyperthyreosen 2 - 3 Wochen nach Therapiebeginn (n = 10)

Patient	0'	30'	60'	90'	120'	F_G	F_I
DX	Glukose mg% Insulin μ E/ml	170 94	140 48	132 42	120 41	164,7	6375
BN		151 10	200 110	208 140	218 155	215,1	11445
BU		144 14	172 117	154 99	128 62	169,8	10500
CR		140 13	154 91	100 68	90 51	140,7	7890
CT		184 17	180 79	140 76	140 48	185,7	8145
GN		141 9	126 64	128 78	118 49	148,1	9180
GX		168 10	180 115	178 150	158 138	194,4	12900
FG		144 11	150 74	125 39	110 28	155,7	5655
GB		170 16	146 45	118 26	98 29	158,4	3915
HS		80 3	169 89	112 60	112 58	158,1	8385
$\bar{x}$ s	Glukose	158,1 ± 9,7	159,8 ± 22,4	139,5 ± 32,6	129,2 ± 36,8	169,1 ± 22,9	
$\bar{x}$ s	Insulin	80,3 ± 4,0	84,3 ± 26,1	77,8 ± 41,4	65,9 ± 44,1		8439 ± 2720

Tabelle IIId: Ergebnisse der Bestimmungen von Blutzucker, Insulin, Glukose- (FG) und Insulinflächen unter oraler Glukosebelastung. Mittelwerte (x) und Standardabweichung (s).
Hyperthyreosen über 4 Wochen nach Therapiebeginn (n = 5)

Patient	0'	30'	60'	90'	120'	FG	FI
BU	Glukose mg% Insulin μ U/ml	84 4	184 47	156 70	146 33	124 30	177,0 5010
CT		80 14	156 42	154 60	150 56	124 31	168,6 5415
DX		76 11	157 52	135 41	113 40	113 28	149,9 4575
GB		94 8	182 58	162 110	82 42	60 22	150,9 6750
GN		78 10	164 103	132 99	103 76	112 52	148,2 9270
$\bar{x}$ s	Glukose	81,4 ± 5,1	168,6 ± 13,5	147,8 ± 13,4	118,8 ± 28,9	106,6 ± 26,7	158,9 ± 13,1
$\bar{x}$ s	Insulin	10,1 ± 4,3	60,4 ± 24,5	76,0 ± 28,3	49,4 ± 17,1	32,6 ± 11,4	6204 +1897

Tabelle IVa: Ergebnisse der Varianzanalyse. Intravenöser Glukosetoleranztest, Vergleich von Normalpersonen und Hyperthyreosen vor Therapiebeginn.

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Insulin. Vergleich: Normal - Pathologisch						
1 Krankheit	F	1	10940,45370	10940,45370	9,929	p < 0,01
2 (1) + 12		16	17626,48149	1101,65509		
3 Meßzeitpunkte	F	5	33644,26852	6728,85370		
13		5	2964,71297	592,94259	6,659	p < 0,01
23		40	5837,48148	145,93704		
Rest		40	3562,03703	89,05093		
Total		107	74575,43518			
Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Glukose. Vergleich: Normal - Pathologisch						
1 Krankheit	F	1	106,00926	106,00926	0,03053	N.s.
2 (1) + 12		16	54553,5925	3409,59953		
3 Meßzeitpunkte	F	5	794855,04634	158971,00927		
13		5	3182,15744	636,43149	1,394	N.s.
23		40	15141,53703	378,53843		
Rest		40	18261,75922	456,54398		
Total		107	886100,10188			

Tabelle IVb: Ergebnisse der Varianzanalyse. Intravenöser Glukosetoleranztest, Untersuchung des Therapieefflusses nach 2 - 3 wöchliger Behandlung

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
<u>Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Insulin, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	1	10130,70371	10130,70371	16,53	p < 0,01
2 Personen	R	8	14207,40741	1775,92593		
3 Meßzeitpunkte	F	5	38626,29630	7725,25926		
12		8	4902,29629	612,78704		
13		5	1877,96296	375,59259	2,8955	p < 0,05
23		40	5521,03704	138,02593		
Rest		40	5189,03704	129,72593		
Total		107	80454,74074			

Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Glukose, Therapieverlauf

1 Behandlung	F	1	21,33333	21,33333	0,0164	N.s.
2 Personen	R	8	26720,62963	3340,07870		
3 Meßzeitpunkte	F	5	699827,40742	139965,48148		
12		8	10399,00000	1299,87500		
13		5	758,66670	151,73334	0,6333	N.s.
23		40	23888,59259	597,21481		
Rest		40	9583,99992	239,60000		
Total		107	771199,62961			

Tabelle IVc: Ergebnisse der Varianzanalyse, Intravenöser Glukosetoleranztest, Untersuchung des Therapieeinflusses nach über vierwöchiger Behandlung.

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
<u>Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Insulin, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	2	10518,48889	5259,24444	4,2005	p < 0,05
2 Personen	R	4	3097,28889	774,32222		
3 Meßzeitpunkte	F	5	31441,95555	6288,39111		
12		8	10016,84444	1252,10556		
13		10	2869,37778	286,93778	2,395	p < 0,05
23		20	2266,71111	113,33556		
Rest		40	4791,95555	119,79889		
Total		89	65002,62222			
<u>Versuchsbezeichnung: iv.-GTT, Glukose, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	2	182,15556	91,07778	0,0619	N.s.
2 Personen	R	4	26374,51111	6593,62778		
3 Meßzeitpunkte	F	5	619732,32224	123946,46445		
12		8	11764,62222	1470,57778		
13		10	387,44444	38,74444	0,138	N.s.
23		20	21030,95558	1051,54778		
Rest		40	11153,11111	278,82778		
Total		89	690625,12227			

Tabelle Va: Ergebnisse der Varianzanalyse. Oraler Glukosetoleranztest, Vergleich von Normalpersonen und Hyperthyreosen vor Therapiebeginn

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Insulin, Vergleich: Normal - Pathologisch</u>						
1 Krankheit	F	1	11264,91429	11264,91429	11,99	p < 0,01
2 (1) + 12		12	11269,82857	939,15238		
3 Meßzeitpunkte	F	4	43795,42857	10948,85714		
13		4	1594,80000	398,70000	0,4404	N.s.
23		24	13824,57143	576,02381		
Rest		24	21727,60000	905,31667		
Total		69	103477,14286			
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Glukose, Vergleich: Normal - Pathologisch</u>						
1 Krankheit	F	1	15870,22857	15870,22857	9,486	p < 0,01
2 (1) + 12		12	20074,74286	1672,89524		
3 Meßzeitpunkte	F	4	56517,22857	14129,30714		
13		4	1940,20000	485,05000	1,248	N.s.
23		24	10786,97143	449,45714		
Rest		24	9327,99999	388,66667		
Total		69	114517,37143			

Tabelle Vb: Ergebnisse der Varianzanalyse. Oraler Glukosetoleranztest, Untersuchung des Therapieeinflusses nach 2 - 3 wöchiger Behandlung

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Insulin, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	1	846,81000	846,81000	1,1885	N.s.
2 Personen	R	9	26990,65000	2998,96111		
3 Meßzeitpunkte	F	4	74145,70000	18536,42500		
12		9	6413,69000	712,63222	0,4377	N.s.
13		4	490,14000	122,53500		
23		36	50469,90001	1401,94167		
Rest		36	10075,86000	279,88500		
Total		99	169432,75001			
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Glukose, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	1	4303,36000	4303,36000	6,571	p < 0,05
2 Personen	R	9	21512,60000	2390,28889		
3 Meßzeitpunkte	F	4	96048,90000	24012,22500		
12		9	5894,24000	654,91556	2,271	N.s.
13		4	1818,74000	454,68500		
23		36	23348,50000	648,56944		
Rest		36	7206,66000	200,18500		
Total		99	160133,00000			

Tabelle Vc: Ergebnisse der Varianzanalyse. Oraler Glukosetoleranztest, Untersuchung des Therapieeinflusses nach über vierwöchiger Behandlung

Einflußgrößen Bezeichnung	Art	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Insulin, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	2	8177,38667	4088,69333	5,165	p < 0,05
2 Personen	R	4	12059,41333	3014,85333		
3 Meßzeitpunkte	F	4	47805,94667	11951,48667		
12		8	6331,94667	791,49333		
13		8	2456,21333	307,02667	0,8898	N.S.
23		16	18430,72000	1151,92000		
Rest		32	11043,12000	345,09750		
Total		74	106304,74666			
<u>Versuchsbezeichnung: Oraler - GTT, Glukose, Therapieverlauf</u>						
1 Behandlung	F	2	5362,64000	2681,32000	8,954	p < 0,01
2 Personen	R	4	6220,58667	1555,14667		
3 Meßzeitpunkte	F	4	75324,18667	18831,04667		
12		8	2395,89333	299,48667		
13		8	3979,49333	497,43667	3,103	p < 0,05
23		16	11290,61333	705,66333		
Rest		32	5129,30667	160,29083		
Total		74	109702,71999			

I. Literatur

- ABELIN, I.,
H. RYSER Adrénaline et thyroxine.
Helv. med. Acta 24:231, 1957
- ABT, A.F. Hyperthyroidism and Diabetes.
Metabolism 11:202, 1962
- ALTHAUSEN, T.L.,
M. STOCKHOLM Influence of the thyroid gland on the
absorption in the digestive tract.
Amer. J. Physiol. 123:577, 1938
- ALTHAUSEN, T.L. The disturbance of carbohydrate metabo-
lism in thyrotoxicosis.
J. Amer. med. Ass. 115:101, 1940
- ANDREANI, D.,
G. MENZINGER,
F. FALLUCCA,
G. TAMBURRANO,
G. ALIBERTI L'insulina plasmatica immunoreattiva
(IRI) nell'ipertireosi e nel mixedema.
Folia endocr. 21:18, 1968
- ANDREANI, D.,
G. MENZINGER,
F. FALLUCCA,
G. ALIBERTI,
G. TAMBURRANO,
C. CASSANO Insulin levels in thyrotoxicosis and
primary myxoedema: Response to intra-
venous glukose and glucagon.
Diabetologia 6:1, 1970
- ASTWOOD, E.B.,
J. SULLIVAN,
A. BISSEL,
R. TYSLOWITZ Action of certain sulfonamides and of
thiourea upon the function of the
thyroid gland of the rat.
Endocrinology 32:210, 1943
- BANSI, H.W. Die klinischen Wirkungen der Schilddrü-
senhormone. In: 10. Symposion der Deut-
schen Gesellschaft für Endokrinologie
7. - 9. März 1963 in Wien.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg
1964
- BARTELHEIMER, H.,
J. KÜHNAU jr. Diabetes mellitus und Prädiabetes.
In: Klinische Funktionsdiagnostik
(H. Küchmeister).
Georg Thieme, Stuttgart 1967
- BASDOW, C. v. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zell-
gewebes in der Augenhöhle.
Wschr. ges. Heilk. 6:1967, 1840
- BÖRNER, W.,
M. LAUTSCH,
E. MOLL,
E. RAUH Verbesserung der klinischen Hyperthyreose-
diagnostik mit Hilfe eines einfachen Punk-
tesystems.
Dtsch. med. Wschr. 93:2173, 1968

- BOULET, P.,
J. MIROUZE,
P. BARJOU Etude des dysfonctionnements thyroïdiens
dans le diabète sucré.
Ann. Endocr. (Paris) 19:1022, 1958
- BRONK, J.R. Some effects of thyroxine on oxydative
phosphorylation in submitochondrial par-
ticles and intact mitochondria.
Biochim. Biophys. Acta 27:667, 1958
- BRONK, J.R. Some actions of thyroxine on oxydative
phosphorylation.
Biochim. Biophys. Acta 37:327, 1960
- BRONK, J.R. The influence of thyroxine and related
compounds on oxydative rate and effi-
ciency of phosphorylation in liver
mitochondria and submitochondrial par-
ticles.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86:494, 1960
- CHANCE, B.,
B. HESS Metabolic control mechanism III.
Kinetics of oxygen utilization in ascites
tumor cells.
J. Biol. Chem. 234:2416, 1959
- CHATAGNER, F.,
D. GAUTHERON Influence des hormones thyroïdiennes sur
la teneur en adenosine triphosphate du
foie du rat.
Biochim. Biophys. Acta 41:544, 1960
- CHILSON, O.P.,
J. SACKS Effect of hyperthyroidism on distribution
of adenosine phosphates and glycogen in
liver.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 101:331,
1959
- COLOMBO, R. De re anatomica.
Venedig 1559
- CRAMER, W.,
R.A. KRAUSE Carbohydrate metabolism in its relation
to the thyroid gland. The effect of
thyroid feeding on the glycogen content
of the liver and the nitrogen distribu-
tion in the urine.
Proc. Roy. Soc. B. 86:550, 1913
- CROOKS, J.,
I.C.P. MURRAY,
E.J. WAYNE Statistical methods applied to the clini-
cal diagnosis of thyrotoxicosis.
Quart. J. Med. 28:211, 1959
- DANOWSKI, T.S.,
J.V. BONESSI,
M.E. SARVER,
C. MOSES Hydrocortisone and/or desiccated thyroid
in physiologic dosage XIII. Carbohydrate
metabolism during large dosage thyroid
(Prolid) therapy.
Metabolism 13:739, 1964

- DAWEKE, H.,
K. OBERDISSE,
D. REINWEIN,
H. BETHGE,
W. SCHILLING
- Insulinähnliche Aktivität und Glukose-
toleranz bei Hyperthyreose und Myx-
oedem.
Diabetologia 1:78, 1965
- DHOM, G.
- Leber und Endokrinium aus der Sicht des
Morphologen. In: Leber, Endokrinium und
Wasserhaushalt. 5. Lebertagung der So-
zialmediziner Bad Mergentheim 13.-15.
Okt. 1967.
Georg Thieme, Stuttgart 1969
- DICKENS, F.,
D. SALMONY
- Effects of thyroid hormones in vitro on
tissue respiration, oxydative phosphory-
lation and the swelling of mitochondria.
Biochem. J. 64:645, 1956
- DIETERLE, P.,
P. BOTTERMANN,
R. LANDGRAF,
K. SCHWARZ,
P.C. SCRIBA unter Mitar-
beit von J. HENNER
- Der Kohlenhydratstoffwechsel bei Schild-
drüsenfunktionsstörungen.
Med. Klin. 64:489, 1969
- DIXON, W.J.
- BMD Biomedical Computing Programs.
II Ed. University of California,
Los Angeles 1968
- DOAR, J.W.H.,
T.C.B. STAMP,
V. WYNN,
T.K. AUDHYA
- Effects of oral and intravenous glucose
loading in thyrotoxicosis. Studies of
plasma glukose, free fatty acid, plasma
insulin and blood pyruvate levels.
Diabetes 18:633, 1969
- DRESEL, K.,
M. GOLDNER,
F. HIMMELWEIT
- Zum Basedowproblem.
Dtsch. med. Wschr. 1:259, 1929
- EATON, R.P.,
D. STEINBERG,
R.H. THOMPSON
- Relationship between free fatty acid
turnover and total body oxygen consump-
tion in the euthyroid and hyperthyroid
states.
J. clin. Invest. 44:247, 1965
- EAYRS, J.T.
- Effects of thyroid hormones on brain dif-
ferentiation. In: Brain - thyroid - Re-
lationships (Ciba Foundation Study Group,
Nr. 18).
Churchill, London 1964
- ELRICK, H.,
C.J. HLAD,
Y. ARAI
- Influence of thyroid function on carbohy-
drate metabolism and a new method for
assessing response to insulin.
J. clin. Endocr. 21:387, 1961

- ERIKSSON, S. Influence of thyroid activity on excretion of bile acids and cholesterol in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94:582, 1957
- FALTA, W.,
F. HÖGLER Die Zuckerkrankheit.
Marhold, Halle 1953
- FELTS, J.H.,
I. MESCHAU, Assay of thyroid function in diabetes mellitus.
T.H. ODDIE J. clin. Endocr. 19:330, 1959
- FINK, K. The effect of thyroid on jejunal secretion in the dog.
Amer. J. Physiol. 141:598, 1944
- FLAJANI, G. Sopra un tumore freddo nell'anteriore parte del collo. Collezione d'osservazione e riflessioni di chirurgia.
Bd. III, S. 270
Roma 1802
- FLEMING, W.W.,
A.D. KENNY The effect of fasting on the hyperglycaemic responses to catecholamines in rats.
Brit. J. Pharmacol. 22:267, 1964
- GALENUS, C. Galeni opera omnia. Bd. VIII, S. 55
Hrsg. C.G. Kühn, Leipzig 1824
- GLOCK, G.E.,
P. McLEAN A preliminary investigation of the hormonal control of the hexose monophosphate oxydative pathway.
Biochem. J. 61:390, 1955
- GRAVES, R.J. Clinical lectures.
Lond. med. Surg. J. Lecture XII; 516, 1835
- GRIES, F.A.,
N. MATSCHINSKY, Induction of hydroxymethylglutaryl reductase by thyroid hormones.
O. WIELAND Biochim. biophys. Acta 56:615, 1962
- HALES, C.N.,
D.E. HYAMS Plasma concentration of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis.
Lancet II:69, 1964
- HALMI, N.S.,
B.N. SPIRTOS Improved intravenous glucose tolerance in thyroidectomized or hypophysectomized rats treated with triiodothyronine.
Endocrinology 64:618, 1959

- HAMILTON, J.G.
J.H. LAWRENCE
Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-jodine.
J. clin. Invest. 21:624, 1942
- HANDLER, P.
The influence of thyroid activity on the liver and plasma lipides of choline- and cystinedeficient rats.
J. biol. Chem. 173:295, 1948
- HARINGTON, C.R.,
G. BARGER
Chemistry of thyroxine.
III. Constitution and synthesis of thyroxine.
Biochem. J. 21:169, 1927
- HEISTER, L.
Compendium anatomicum.
Dtsch. Übers. Nürnberg 1721
- HERTZ, S.,
A. ROBERTS
Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 38:510, 1938
- HERTZ, S.,
A. ROBERTS,
R.D. EVANS
Application of radioactive iodine in therapy of Graves disease.
J. clin. Invest. 21:624, 1942
- HESS, B.
Control of metabolic rates. In: Control mechanism in respiration and fermentation. S. 333, Ronald Press, New York 1963
- HESS, B.,
K. BRAND
Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormones. In: 10. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 7.-9. März 1963 in Wien.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964
- HOCH, F.L.,
F. LIPMANN
Inhibition of mitochondrial phosphorylation by thyroxine.
Federation Proc. 12:218, 1953
- HOCH, F.L.,
F. LIPMANN
The uncoupling of respiration and phosphorylation by thyroid hormones.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 40:909, 1954
- HOCH, F.L.
Biochemical actions of thyroid hormones.
Physiol. Rev. 42:605, 1962
- HOCHHEUSER, W.
P.C. SCRIBA,
K. SCHWARZ
Klinische Bedeutung der Trennung von Proteingebundenem und sog. freiem Anteil des Plasmacortisols mit Hilfe der Dextran-gelfiltration.
74. Tag. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1968

HOLDSWORTH, C.D.
G.M. BESSER

Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease.
Lancet 2:700, 1968

HOLLAND, W.C.,
R.L. KLEIN

The Chemistry of Heart Failure. S. 77.
Charles C. Thomas, Springfield 1960

HORSTER, F.A.,
E. KLEIN,
K. OBERDISSE,
D. REINWEIN

Ergebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen.
Dtsch. med. Wschr. 9:377, 1965

HOUSSAY, B.A.

Thyroid and metathyroid diabetes.
Endocrinology 35:158, 1944

HOUSSAY, B.A.

Thyroid and Diabetes.
Vitamins and Hormones 4:188, 1946

JACKSON, J.M.,
C.R.M. PRENTICE

Insulin response in thyroid disease.
Lancet 2:875, 1968

JOHN, H.J.

Disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism.
West. J. Surg. 48:413, 1940

KARLSON, P.

Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dtsch. med. Wschr. 86:668, 1961

KARLSON, P.

Kurzes Lehrbuch der Biochemie. S. 310
V. Ed. Georg Thieme, Stuttgart 1966

KELLEN, J.

Über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei erhöhter Tätigkeit der Schilddrüse.
Zschr. inn. Med. 8:368, 1956

KENDALL, E.C.

The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in thyroid.
J. Amer. med. Ass. 64:2042, 1915

KIPNIS, D.M.

Insulin secretion in diabetes mellitus.
Ann. intern. Med. 69:891, 1968

KLEIN, E.

Die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreose.
Der Internist 1:364, 1960

KLEINSORG, H.,
H.-L. KRÜSKEMPER

Erfahrungen mit der Perchlorat-Therapie der Hyperthyreosen.
Dtsch. med. Wschr. 82:1491, 1957

- KLINK, D.,
D. ESTRICH
Plasma insulin concentration in
Cushing's syndrome and thyrotoxicosis.
Clin. Res. 12:354, 1964
- KREINES, K.,
M. JETT,
H.C. KNOWLES
Observations in hyperthyroidism on ab-
normal glucose tolerance and other
traite related to diabetes mellitus.
Diabetes 14:740, 1965
- KREISBERG, R.A.,
B.R. BOSHELL,
J. DIPLACIDO,
R.F. RODDAM
New Eng. J. Med. 276:314, 1967:
Insulin secretion in abesity.
- KRITCHEVSKY, D.
Influence of thyroid hormones and rela-
ted compounds on cholesterol biosynthe-
sis and degradation: a review.
Metabolism 9:984, 1960
- KRÜSKEMPER, H.-L.
Nebenwirkungen thyreostatischer Arznei-
mittel.
Der Internist 1:436, 1960
- KRÜSKEMPER, H.-L.
Leberfunktionsstörungen bei endokrinen
Erkrankungen und unter Hormonbehand-
lung. In: Leber, Endokrinium und Was-
serhaushalt. 5. Lebertagung der Sozial-
mediziner Bad Mergentheim 13.-15.Okt.
1967.
Georg Thieme, Stuttgart 1969
- LAMBERG, B.-A.
Glucose metabolism in thyroid disease.
Acta med. scand. 178:351, 1965
- LAUBINGER, G.
Punktsystem zur Diagnose der Hyperthy-
reose nach klinischen Symptomen.
Verh. Dt. Ges. inn. Med. 73:369, 1967
- LAZARUS, S.S.,
B.W. VOLK
The estimation of insulin sensitivity by
the modified glucose insulin tolerance
test.
J. Lab. Clin. Med. 39:404, 1952
- LEE, Y.P.,
A.E. TAKEMORI,
H. LARDY
Enhanced oxidation of - glycerophosphate
by mitochondria of thyroid - fed rats.
J. biol. Chem. 234:3051, 1959
- LEHNINGER, A.L.
Water uptake and extrusion by mito-
chondria in relation to oxidative phos-
phorylation.
Physiol. Rev. 42:467, 1962
- LE ROY, H.
Vereinfachte Regel zur Bestimmung des
korrekten F-Tests beim Faktorenversuch.
Schweiz. Landw. Forschg. 3:277, 1965

- MACHO, L. The influence of endocrine glands on carbohydrate metabolism. II. Glucose tolerance and clearance of glucose in healthy subjects and in patients with hypo- and hyperthyroidism. Acta med. scand. 160:485, 1958
- MACLAGAN, N.F.,
F.F. RUNDLE Liver function in thyrotoxicosis. Quart. J. Med. 9:215, 1940
- MAGNUS-LEVY, A. Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berl. klin. Wschr. 32:650, 1895
- MALAISSE, W.J.,
F. MALAISSE-LAGAE,
E.F. McCRAW Effects of thyroid function upon insulin secretion. Diabetes 16:643, 1967
- MARTIUS, C.,
B. HESS Über den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone. Biochem. Z. 236:191, 1955
- MEADE, R.C.,
H.M. KLITGAARD A simplified method for immuno-assay of human serum insulin. J. nucl. Med. 3:407, 1962
- MELANI, F.,
H. DITSCHUNEIT,
K.M. BARTELT,
H. FRIEDRICH,
E.F. PFEIFFER Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. Klin. Wschr. 43:1000, 1965
- MENZINGER, G.,
F. FALLUCCA,
G. ALIBERTI,
D. ANDREANI Insulinlike activity in thyrotoxicosis and myxoedema. Diabetologia 2:211, 1966
- MENZINGER, G.,
F. FALLUCCA,
G. ALIBERTI,
G. TAMBURRANO,
M. ANDREOLI Comportamento dell'attività insulinosimile del siero in risposta al carico di glucosio e di glucagone nell'ipotiroidismo e nell'ipertiroidismo. Folia endocr. Roma 21:104, 1968
- MIRSKY, I.A.
R.H. BROH-KAHN The effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism. Amer. J. Physiol. 117:6, 1936
- MÜLLER, F. Beiträge zur Kenntnis der Basedow'schen Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. 51:335, 1893
- NIESCHLAG, E.,
G.J. KREMER,
U. MUSSGNUM Insulin, Glukosetoleranz und freie Fettsäuren während und nach akuter Hepatitis. Klin. Wschr. 48:381, 1970

- NIKKILA, E.A.,
E. PITKÄNEN
Liver enzyme pattern in thyrotoxicosis.
Acta endocr. 31:573, 1959
- NISHIKAWARA, M.T.
Hexokinase and phosphatase activities
of intestinal mucosa following thy-
roidectomy and thyroid administration.
Endocrinology 68:850, 1961
- OBERDISSE, K.,
E. KLEIN
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Georg Thieme, Stuttgart 1967
- OLSON, E.R.,
J.W. VESTER
Nutrition-endocrine interrelationships
in the control of fat transport in man.
Physiol. Revs. 40:677, 1960
- PARRY, C.H.
Enlargement of the thyroid gland in
connection with enlargement or palpi-
tation of the heart. In: Collections from
unpublished medical writings. Bd. II,
S. 111, London 1825
- PEACHEY, L.D.
R.L. GREIF
Alterations of mitochondrial structure
induced by thyroid hormones in vivo and
in vitro.
Endocrinology 77:61, 1965
- PERLEY, M.M.,
D.M. KIPNIS
Differential plasma insulin responses to
oral and infused glucose in normal
weight and obese non-diabetic and diabe-
tic subjects.
J. Lab. clin. Med. 66:1009, 1965
- PILKINGTON, T.R.E.,
R.D. LOWE,
R. FOSTER,
B.F. ROBISON,
A. ANTONIS
Effect of sympathomimetic compounds
with β -adrenergic effects on plasma
free fatty acids in man.
J. Lipid Res. 7:73, 1966
- PITT-RIVERS, R.,
J.R. TATA
The Thyroid Hormones.
Pergamon Press, London 1959
- PLINIUS, C. Sec.
Historia naturalis.
Lib. 37, Cap. 3, und Lib. 11, Cap. 37,
50 n. Chr.
- PORTE, D. jr.,
A. GRABER,
T. KUZUYA,
R.H. WILLIAMS
Epinephrine inhibition of insulin
release.
J. clin. Invest. 44:1087, 1965
- PORTE, D. jr.,
A. GRABER,
T. KUZUYA,
R.H. WILLIAMS
The effect of epinephrine on immunoreac-
tive insulin levels in man.
J. clin. Invest. 45:228, 1966

PORTE, D. jr.

A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. J. clin. Invest. 46:86, 1967

QUABBE, H.-J.,
H. SCHLEUSNER,
F. WEGENER

STH- und Insulinsekretion bei der Hyper- und Hypothyreose. In: 14. Symp. der Gesellschaft für Endokrinologie in Heidelberg vom 7.-9. März 1968. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1968

RANDLE, P.J.,
P.B. GARLAND,
C.N. HALES,
E.A. NEWSHOLME

The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1:785, 1963

RAPTIS, S.,
R.M. RAU,
K.E. SCHRÖDER,
G. ROTHENBUCHNER,
E.F. PFEIFFER

Die Dynamik der Insulinsekretion bei der Hypothyreose vor und während der Substitutionstherapie. Klin. Wschr. 48:362, 1970

REGAN, J.F.,
R.M. WILDER

Hyperthyroidism and Diabetes. Arch. intern. Med. 65:1116, 1940

RÖSSE, R.

Über die Veränderungen der Leber bei der Basedow'schen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. path. Anat. 291:1, 1933

ROGER VON PALERMO
(um 1170)

Practica chirurgiae. In: Glossulae quatuor magistrorum super chirurgiam Rogerii et Rolandi. Bd. II, S. 602, hrsg. von Renzi, Neapel und Paris 1854

ROSENMAN, R.H.,
S.O. BYERS,
M. FRIEDMAN

The mechanism responsible for the altered blood cholesterol content in deranged thyroid states. J. clin. Endocr. 12:1287, 1952

SAINT YVES, Ch. de

Nouveau traité des maladies des yeux. Paris 1722

SCHONFELD, G.,
D.M. KIPNIS

Glucose-fatty acid interactions in the rat diaphragm in vitro. Diabetes 17:422, 1968

SCHWARZ, K.,
K.F. WEINGES,
K.P. EYMER,
K. KOPETZ

Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom während einer Glukose-doppelbelastung. Verh. dtsch. Ges. inn. med. 68:289, 1962

- SCHWARZ, K.,
P.C. SCRIBA
Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Med. Klin. 64:469, 1969
- SCRIBA, P.C.,
K. SCHWARZ,
G.G. HOFMANN
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91:753, 1966
- SELTZER, H.S.,
W.E. ALLEN,
A.L. HERRON,
M.T. BRENNAU
Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation to delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus.
J. clin. Invest. 46:323, 1967
- SOFFER, L.J.
Diseases of the Endocrine Glands.
S. 856 und 884, ed II., Lea and Febiger, Philadelphia 1956
- SUSSMAN, K.E.
M.R. STJERNHOLM,
G.D. VAUGHAN
Epinephrine and the regulation of insulin secretion.
Clin. Res. 16:130, 1968
- SUTHERLAND, H.W.,
R.W. BUTCHER,
G.A. ROBINSON,
J.G. HARDMAN
The role of adenosine 3', 5'-monophosphate in hormon action.
18. Colloqu. Ges. Physiol. Chem., Springer, Berlin 1967
- VITRUVIUS
De architectura.
Lib. 8, Cap. 3, Pars 2o
16 v. Chr.
- WAYNE, E.J.
Clinical and metabolic studies in thyroid disease.
Brit. med. J. 1:1, 1960 und 1:78, 1960
- WISWELL, J.G.,
M.G. BRAVERMAN
The effects of thyroxine and certain metal ions upon oxydation and phosphorylation.
Endocrinology 61:153, 1957
- WOEBER, K.A.,
R. ARKY,
L.E. BRAVERMAN
Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose-tolerance in thyrotoxicosis.
Lancet 1:895, 1966
- WRIGHT, P.H.,
W.J. MALAISSE
Effects of epinephrine, stress, and exercise on insulin secretion by the rat.
Amer. J. Physiol. 214:1031, 1968
- YALOW, R.S.,
S.A. BERSON
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. clin. Invest. 39:1157, 1960

Herrn Prof. Dr. C. Overzier danke ich für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr.med. E. Nieschlag, der mir jederzeit mit seinem Rat zur Seite stand, und Herrn Dr.med. J. Michaelis (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Direktor Prof. Dr. Dr. S. Koller), der mir bei der statistischen Auswertung half.

LEBENS LAUF

Am 5. Jan. 1945 wurde ich als fünftes Kind der Eheleute Franz Wördehoff und Gertrud, geb. Henneken, in Attendorn geboren. Von 1951 bis 1955 besuchte ich die St. Engelbert-Volksschule in Attendorn und ab Ostern 1955 das dortige Städt. Altsprachliche Gymnasium mit Neusprachlichem Zweig, an dem ich im Frühjahr 1964 mein Abitur absolvierte. Nach einem zweisemestrigen naturwissenschaftlichen Studium immatrikulierte ich mich für das Sommersemester 1965 in der medizinischen Fakultät der Joh. Gutenberg-Universität zu Mainz. Nach bestandenem Physikum im Oktober 1967 legte ich dort am 8. Dez. 1970 das medizinische Staatsexamen ab.

